

## Tesis de Posgrado

# Estudio teórico - experimental del mecanismo de reacción de sustratos aromáticos fluorados con nucleófilos nitrogenados

Mac Cormack, Patricio Guillermo

1985

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias  
Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Mac Cormack, Patricio Guillermo. (1985). Estudio teórico - experimental del mecanismo de reacción de sustratos aromáticos fluorados con nucleófilos nitrogenados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1887\\_MacCormack.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1887_MacCormack.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Mac Cormack, Patricio Guillermo. "Estudio teórico - experimental del mecanismo de reacción de sustratos aromáticos fluorados con nucleófilos nitrogenados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1985.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1887\\_MacCormack.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1887_MacCormack.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Tema de Tesis

ESTUDIO TEORICO-EXPERIMENTAL DEL MECANISMO DE REACCION  
DE SUSTRATOS AROMATICOS FLUORADOS CON NUCLEOFILOS NITROGENADOS

Autor

Patricio Guillermo Mac Cormack

Directora de Tesis

Dra. Norma S. Nudelman

Lugar de trabajo

Departamento de Química Orgánica

Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Ciencias Químicas  
1985

- 1887 -

ef. 2



estilo de vida.

La computadora

trabaja y

computadora

**THE**









store reactividad e  
basico en

## INTRODUCCION: SUSTITUCION NUCLEOFILICA AROMATICA

Con la aparición en 1951 del trabajo de recopilación de Bunnett y Zahler,<sup>1</sup> la Sustitución Nucleofílica Aromática adquiere la categoría de un área bien definida dentro de la físico-química orgánica. Desde entonces y hasta el momento se ha acumulado un enorme número de publicaciones sobre el tema, que han dado lugar a excelentes trabajos de recopilación.<sup>2-5</sup> Dentro de este tipo general de reacciones se han reconocido cinco mecanismos principales: el unimolecular,<sup>2</sup> el de eliminación-adición,<sup>6</sup> el de sustitución fononucleofílica,<sup>2</sup> el de sustitución radicalaria,<sup>5,7</sup> y el de adición-eliminación.<sup>3,4</sup> Es precisamente este último el más importante dado que involucra la mayor parte de las reacciones de SNA que han sido estudiadas, y es el que trataremos en detalle en el presente trabajo. De acuerdo con el mismo, un sustrato aromático (S) activado por grupos atractores de electrones (GAE) reacciona con un nucleófilo (Nu) para dar lugar, en una primera etapa reversible, a un complejo de tipo  $\sigma$  (Z). Este puede ser aniónico o neutro, según la naturaleza de Nu. Z puede descomponerse en forma espontánea ( $k_2$ ) o por una vía catalizada ( $k_3$ ) por cada una de las distintas bases presentes en el medio ( $B_i$ ) para formar el producto de sustitución (P) correspondiente.

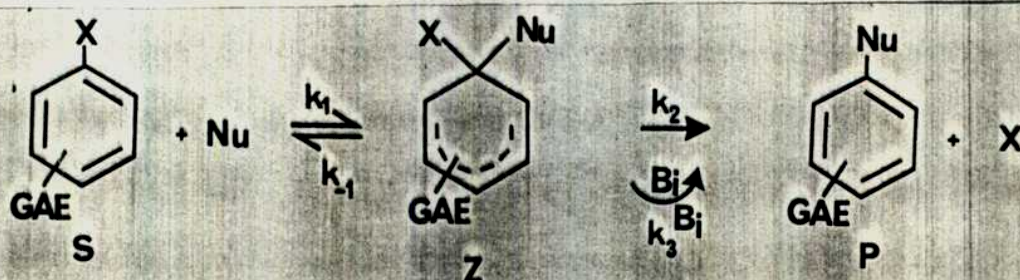


Figura 1-1

Los sustratos aromáticos que han sido estudiados no se limitan a bencenos sustituidos; hay numerosos ejemplos en la literatura de otros grupos arilo o de heterociclos.<sup>5</sup> El grupo saliente o nucleófilo (X) puede ser un alcóxido, fenóxido, tioalcóxido, halogenuro, etc.. Entre los nucleófilos se cuentan: agua, alcoholes, fenoles, tiocompuestos, aminas y sus respectivos aniones.

Este mecanismo general responde a todas las evidencias experimentales hasta el momento, y puede dar cuenta de una serie de hechos difícilmente explicables considerando un proceso sincrónico similar al de las sustituciones bimoleculares sobre carbonos alifáticos (S<sub>N</sub>2). Del cúmulo de evidencias presentadas el fenómeno de catálisis por aminas es, sin duda, el más sobresaliente, y, en consecuencia, es el que mayores estudios ha merecido. Aún no están completamente elucidados los posibles mecanismos por los que opera y por ello es un área de intenso desarrollo en la actualidad.

Otra evidencia importante es la detección en algunos pocos casos de complejos aniónicos en el medio de reacción, y el paralelismo que puede trazarse entre estas reacciones y las de formación de complejos de Jackson-Meisenheimer.<sup>3</sup> Si bien estas observaciones directas no son posibles en la mayoría de las reacciones estudiadas (y aún en los casos que se dan no constituyen una prueba absoluta de que se trate de verdaderos intermedios); en conjunto con otras líneas de evidencia conforman un fuerte sustento al mecanismo en dos etapas. Por lo antedicho, el estudio de los complejos de Meisenheimer constituye un aporte

sumamente valioso dentro de la SNA. Se trata sobre ellos en el tercer capítulo, en donde se presenta un método alternativo para estudiar estos compuestos y con ello contribuir al esclarecimiento de los puntos aún no resueltos.

### CATALISIS BASICA

Este es uno de los parámetros más estudiados de la SNA.<sup>3</sup> Son particularmente importantes los aportes de Bunnett<sup>8-10</sup> y Bernasconi<sup>3,11</sup> en este tema, y es interesante que pese al enorme número de trabajos aparecidos sobre el mismo desde que Bunnett y Randall la informaran en 1958<sup>12</sup> (en nuestro laboratorio se observó por primera vez en 1964)<sup>13</sup>, aún persistan a la fecha divergencias y puntos no completamente esclarecidos del mecanismo íntimo de estos procesos.<sup>3,10</sup> Se han postulado por lo menos seis mecanismos importantes para este paso: a) catálisis básica específica ácida general (SB-GA según la abreviatura de la expresión en inglés, por la que se le nombra generalmente);<sup>14</sup> mecanismo concertado;<sup>15</sup> c) mecanismo cíclico;<sup>16</sup> d) catálisis básica específica (SB);<sup>17</sup> e) el mecanismo de transferencia protónica<sup>11,18,19</sup> y f) mecanismo del dímero.<sup>4,20</sup>

Cada uno de ellos se apoya en evidencias experimentales, aunque todos han sido cuestionados, en cuanto a su generalidad, en menor o mayor medida. Nos limitaremos a analizar con cierto detalle los últimos trabajos importantes que involucran a los mecanismos a y e, relacionados con el presente estudio. De los dos el más importante en medios poco polares es el SB-GA, que fuera propuesto por Bunnett en 1960,<sup>14</sup> y verificado por el mismo



autor en forma directa en 1970,<sup>9</sup> y que puede esquematizarse por la figura 1-2.

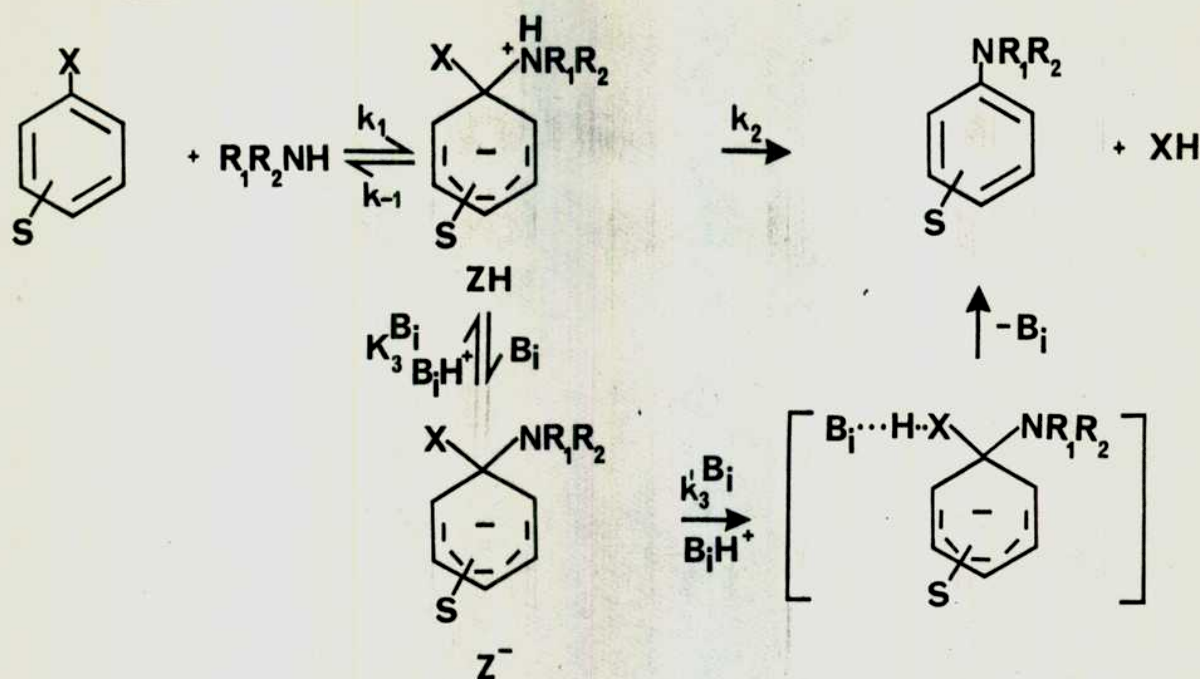


Figura 1-2

Este mecanismo responde a la expresión general que se ha desarrollado para la SNA, aplicable especialmente cuando el nucleófilo es una amina, que tiene la forma de la ecuación 1-1.

$$k_A = \frac{k_1 (k_2 + \sum_i k_3^{B_i} [B_i])}{k_{-1} + k_2 + \sum_i k_3^{B_i} [B_i]} \quad (1-1)$$

donde  $k_A$  es la "constante" de velocidad de segundo orden que surge de dividir la velocidad obtenida experimentalmente por las concentraciones de sustrato y de amina (o lo que es más habitual, la constante de pseudo primer orden  $k_\psi$  por la concentración de amina, que se encuentra en gran exceso).

En el caso en que sólo exista una especie básica en el medio, o que sólo interese la contribución de una de las bases existentes (B) y se mantenga constante la concentración de otras bases presentes, la expresión 1-1 se simplifica quedando un solo término de catálisis (ecuación 1-2)

$$k_1 (k_2 + k_3 [B]) \quad (1-2)$$

$$A \quad k_{-1} + k_2 + k_3 [B]$$

donde  $k_1$  puede ser una verdadera constante, o bien englobar contribuciones constantes de otras bases del medio.

En el mecanismo que se está considerando (figura 1-2) para el paso base catalizado,  $k_3^B$  se expresa según la ecuación 1-3

$$k_3^B = K_2^2 k_3^B \quad (1-3)$$

La evidencia experimental más importante para esta propuesta es la reacción de 2,4-dinitro-1-naftil-etiléter con butilaminas en dimetilsulfóxido,<sup>9</sup> donde  $Z^-$  tiene una vida media suficientemente larga como para ser detectado directamente por espectroscopia UV<sup>9</sup> y RMN.<sup>21</sup> Las determinaciones cinéticas permiten asegurar que la velocidad de salida del nucleóforo es de primer orden respecto del ácido conjugado de la base, consistente con una catálisis ácida general de la misma.<sup>9</sup> Esta fue la primera vez que fue posible medir separadamente las velocidades de formación y descomposición de  $Z^-$ , y constituye una evidencia cinética de que el mismo se forma a partir de otro complejo.<sup>9</sup> Este último está fuertemente desfavorecido frente a  $Z^-$ , y se supone de estructura zwitteriónica (ZH).

Este mecanismo es el más ampliamente aceptado en solventes apróticos, especialmente en medios poco polares o no polares, pero se duda fuertemente de su aplicabilidad en medios próticos.<sup>11</sup> La objeción frecuente que se le hace, basada en la dificultad para observar la catálisis por ácidos,<sup>22</sup> no es de gran importancia puesto que el efecto acelerante en el paso de descomposición es compensado con creces por la disminución de la

concentración de nucleófilo atacante que acompaña la presencia de un ácido agregado.<sup>3</sup>

Los mecanismos b y c son cinéticamente indistinguibles del SB-GA. El c constituye una atractiva alternativa para solventes muy poco polares pues supone un estado de transición con muy poca separación de cargas. No nos explayaremos acerca de los mismos.

El mecanismo f fue propuesto por Nudelman y Palleros, para explicar observaciones realizadas en este laboratorio en reacciones entre aminas primarias y anisoles en medios muy poco polares,<sup>4,20</sup> y para otras reacciones de la literatura descritas como de "comportamiento atípico".<sup>23</sup> En las mismas se detecta una dependencia cuadrática de  $k_A$  con la concentración de la amina, que no puede interpretarse en base a ninguno de los esquemas anteriormente propuestos. Presenta la novedad de proponer un ataque inicial por parte del dímero de la amina, en equilibrio con ésta en solventes apróticos. Este ataque es alternativo al de la amina monomérica, y forma un segundo complejo intermediario en equilibrio con ZH. La existencia del equilibrio previo monómero-dímero, y la mayor nucleofilicidad que debe corresponder a éste, explican también la dependencia negativa de la velocidad de reacción con el aumento de la temperatura que se ha observado en estos casos.<sup>20</sup> Esta propuesta ha permitido interpretar resultados aparentemente anómalos obtenidos por otros autores, que eran atribuidos a efectos de medio poco claros,<sup>4,20</sup> y ha sido confirmado en diversos sistemas sustrato-nucleófilo-solvente.<sup>22a,23</sup>

El mecanismo SB difiere del SB-GA en que el paso de separación del nucleófilo no es catalizado por ácidos. Ha sido propues-

to para pequeñas aceleraciones en reacciones de aminas en solventes apróticos.<sup>17</sup>

Finalmente, el mecanismo de transferencia protónica es uno de los más aceptados para la catálisis en solventes próticos. Tras un largo período en los años '60 en que fue descartado en base a los trabajos de Eigen,<sup>24</sup> fue reflatado por Bernasconi y colaboradores.<sup>11,18,19</sup> Fue propuesto originalmente por Bunnett y Randall en 1958,<sup>8</sup> y supone que el paso limitante de la velocidad corresponde a la transferencia de un protón del complejo original ZH a la base, al que sigue una rápida expulsión del nucleófilo. La crítica que se le hizo se basa en que la transferencia protónica entre ácidos y bases "normales" está frecuentemente controlada por difusión,<sup>24</sup> pero la observación directa del mismo en reacciones que implican spiro-complejos,<sup>18</sup> y en sustituciones de éteres aromáticos por aminas<sup>11</sup> llevó a postularlo como el más general en medios próticos. De acuerdo con Bunnett,<sup>10,25</sup> las conclusiones de Bernasconi se basan en demasiadas suposiciones hechas por analogía, y es posible arribar en forma equivalente a conclusiones totalmente distintas.<sup>10</sup> Sus recientes resultados en reacciones de 2,4-dinitrofenil- y 2,4-dinitro-6-metilfenil-fenil-éteres con piperidina y pirlolidina,<sup>10</sup> y fundamentalmente de 2,4-dinitro-1-naftil-etiléter con las mismas aminas,<sup>25</sup> crean una duda razonable acerca de la generalidad del presente mecanismo, dejando abierta la polémica y el tema aún no resuelto.



## EFFECTOS DE SUSTITUYENTES

Los grupos presentes en el anillo del sustrato aromático tienen una enorme importancia tanto en la reactividad de la especie frente a distintos nucleófilos como en el mecanismo de la SNA. En reacciones con aminas se encuentra generalmente que la presencia de un grupo activante, casi siempre nitro, en posición orto al nucleófilo aumenta la reactividad del sustrato mucho más que el mismo sustituyente en posición para.<sup>3</sup> Bunnett y Morath<sup>26</sup> explicaron este hecho por la interacción electrostática del amonio formado con el grupo nitro cargado negativamente, o bien un puente de hidrógeno entre estos grupos, llamando a este efecto "solvatación interna" ("built-in-solvation"). También se ha asignado el mayor poder activante a un mayor efecto inductivo actuando desde la posición orto, lo que aumentaría la electrofilicidad del carbono donde se produce la sustitución, a igualdad de efectos mesoméricos en las dos posiciones.<sup>26,27</sup> Lo anterior es particularmente notable para reacciones de 2,4-dinitrohalobencenos.<sup>27a</sup> Sin embargo, a esto se opone un efecto estérico de signo opuesto, que provoca, por ejemplo, que los para-nitrohalobencenos sean más rápidos que sus isómeros orto- en reacciones con alcóxidos.<sup>27a</sup>

Existen indicios en la literatura que indican que un aumento en la compresión estérica del complejo intermediario puede facilitar la observación de catálisis básica.<sup>3</sup> El caso más estudiado es un requerimiento estérico mayor por parte del nucleófilo,<sup>28-31</sup> recibiendo mucho menor atención un aumento de la congestión por los sustituyentes del sustrato.

## EFFECTO DEL NUCLEOFUGO, NUCLEOFILO Y SOLVENTE

Como la presencia o ausencia de catálisis en un sistema determinado dependen de la relación entre  $k_{-1}$  y  $(k_2 + k_3[B])$ , es posible estimar "a priori" si una reacción en particular la presentará o no, analizando la influencia de los distintos factores sobre la citada relación. Un buen nucleófugo tenderá a favorecer los pasos de descomposición del intermediario a productos, aumentando  $k_2$  o  $k_3$  o ambas a la vez, y reduciendo la posibilidad de observar catálisis. Es así que rara vez se la detecta cuando el nucleófugo es cloruro y en cambio es frecuente para fluoruro. De forma análoga, un aumento de la capacidad de solvatación de dicho grupo por parte del solvente aumentará su nucleofugacidad, con el mismo resultado. Es por ésto más frecuente observar catálisis en medios poco polares como el benceno que en alcoholes o mezclas acuosas. Los dos efectos mencionados se encuentran extensamente analizados en varias recopilaciones sobre el tema.<sup>3-5</sup>

Con respecto al nucleófilo se discutirá en particular el caso de las aminas. Experimentalmente se encuentran muchos más ejemplos de catálisis con aminas secundarias que con primarias.<sup>3</sup> Se han presentado dos líneas de explicación diferentes, ambas basadas en la estabilización del intermediario por formación de puente de hidrógeno con el grupo nitro en posición orto. La primera, sustentada por Pietra,<sup>28</sup> Kavalec<sup>29</sup> y Chapman<sup>30</sup> supone que la formación del mismo, más favorable para una amina primaria, que para una secundaria, estabiliza al intermediario y

afloja la unión de dicho hidrógeno con el amino, favoreciendo la partida de aquel junto al nucleófilo y aumentando consecuentemente  $k_2$ . La segunda interpretación, debida a Bernasconi,<sup>31</sup> considera que este puente lejos de auxiliar el paso espontáneo lo dificulta, pues es necesaria energía adicional para romperlo. Supone que el efecto que prima es una más importante disminución de  $k_2$ , debido a que se requiere más energía para que la base abstraiga el protón. Esta explicación se enmarca en el SB-GA en los medios apróticos donde es más frecuente observar el fenómeno.

Las consideraciones precedentes serán antecedentes en la discusión conjunta de los resultados experimentales y teóricos de la presente Tesis.

## REACCIONES DE SUSTRATOS FLUORADOS CON PIPERIDINA

Por todo lo precedente, resulta de interés determinar la influencia de tipo estérico que ejercen grupos voluminosos, como nitró o bromo, sobre el mecanismo de la SNA, cuando dichos sustituyentes están cerca del sitio de ataque en el sustrato. En particular interesa determinar el efecto de los mismos sobre la posible catálisis básica de la reacción, por lo que se eligió fluoruro como nucleófilo, una amina secundaria y un medio poco polar a fin de disminuir la velocidad de descomposición del compuesto intermediario. Se estudiaron las reacciones de 2,6-dinitrofluorobenceno (1), 2,4-dinitrofluorobenceno (2), 6-bromo-2-nitrofluorobenceno (3), 4-bromo-2-nitrofluorobenceno (4) y 2-nitrofluorobenceno (5) con piperidina en tolueno.

Cabe señalar que la síntesis de estos compuestos fluorados presenta inconvenientes, producto de su alta reactividad y de las condiciones rigurosas que muchas veces se requieren para obtenerlos a partir de los posibles precursores, ya que los compuestos elegidos son los isómeros que se producen, usualmente, con menor rendimiento debido, fundamentalmente, a sus importantes requerimientos estéricos.

Es por esta razón que se restringió el número de compuestos a estudiar cinéticamente, pues de lo contrario se extendería más allá de lo razonable el tiempo necesario para la etapa previa al estudio cinético propuesto. Por el mismo motivo se abandonó la idea original de incluir al grupo metilo entre los sustituyentes voluminosos, después de numerosos intentos fallidos de preparar

los compuestos con este grupo en posición 4- ó 6-. Con este sustituyente desactivante se dificulta sensiblemente una de las vías de obtención de compuestos aromáticos fluorados: la sustitución de cloro por flúor a partir del correspondiente compuesto clorado. En el presente trabajo se prepararon los precursores de los sustratos mencionados, 4- y 6-metil-2-nitroclorobenceno, a partir de las respectivas aminas, por la técnica de Hodgson y Walker.<sup>32</sup> Pero el paso final fracasó, tanto por las técnicas de Parker y Read,<sup>33</sup> de Pyne et al.,<sup>34</sup> y de Liedholm,<sup>35</sup> que utilizan diferentes solventes y tiempos de calentamiento, como por la de Liotta y Harris,<sup>36</sup> que exalta la nucleofilicidad del flúor empleando éteres corona. Sólo en este último caso, utilizando dimetilformamida y dibenzo-18-crown-6, se pudo detectar, por CGL-EM, un compuesto con el espectro esperado para el 6-metil-2-nitrofluorobenceno, en la compleja mezcla de productos de la reacción. La proporción en que se encontraba no justificó el aislamiento de este sustrato.

Tampoco pudo obtenerse este tipo de compuestos a través de la reacción de Schiemann, por aislamiento y posterior descomposición de los respectivos fluorboratos de diazonio, empleando las diversas técnicas descritas por Roe,<sup>37</sup> ni en condiciones suaves como las que publicaran Bergman et al., que no incluyen el aislamiento y purificación de la sal de diazonio.<sup>38</sup> En este caso es la presencia de un grupo nitro cerca del sitio reactivo lo que dificulta la formación del producto esperado, provocando una serie de reacciones laterales indeseables, al descomponer la sal térmicamente por los caminos tradicionales,<sup>37</sup> y nuevamente el

efecto desactivante del grupo metilo impide la descomposición en solución catalizada por sales cuprosas.<sup>38</sup>

Otra técnica que no dio resultado para preparar el isómero con metilo en 4 fue la nitración en condiciones suaves de p-fluorotolueno. Se intentó realizarla con una mezcla de ácido nítrico y acético glacial en baño refrigerante, pero el producto exclusivo de la reacción fue 2,6-dinitro-4-metilfenol.

Las dificultades apuntadas, junto con las que acompañaron la síntesis de los sustratos finalmente estudiados, que se describen en el capítulo 5, provocaron que esta parte del trabajo experimental se extendiera a casi 18 meses, por lo que no se prosiguió probando condiciones para los compuestos metilados, ni se encaron nuevas síntesis, ya que éstas no constituían un objetivo primordial del presente trabajo de Tesis.

En las mediciones cinéticas en todos los casos se analizó el efecto de variar la concentración de amina en por lo menos un orden de magnitud, siempre trabajando en condiciones de pseudo primer orden con respecto al sustrato (exceso de amina). Para cada compuesto se hicieron determinaciones a tres temperaturas para poder obtener los correspondientes parámetros de activación. Aquéllas se eligieron teniendo en cuenta la reactividad de cada sustrato y la posibilidad de efectuar las mediciones. Los resultados obtenidos se resumen en las tablas 1-1 a 1-5.

En las tablas 1-1 y 1-2 correspondientes a sustratos dinitrados se observa una disminución de la constante de segundo orden medida con el aumento de la temperatura. La variación no es significativa y corresponde a energías de activación que pueden

Tabla 1-1

Reacción de 2,6-dinitrofluorobenceno (1) con piperidina en tolueno. Constantes<sup>a</sup>  
de velocidad de segundo orden

$10^3 \text{ [Pip] / M}$	$10^2 k_A / \text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$		
	20 °C	30 °C	45 °C
2.0	1.82	1.94	1.74
5.8	3.30	3.46	3.44
9.8	4.69	4.38	4.53
49	29.1	-	-

$$^a \text{ [1]} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

Tabla 1-2

Reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno (2) con piperidina en tolueno. Constantes<sup>a</sup>  
de velocidad de segundo orden

$10^3 \text{ [Pip] / M}$	$k_A / \text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$		
	20 °C	30 °C	45 °C
2.0	1.48	1.33	1.21
5.8	3.01	2.67	2.24
5.9	--	2.66	2.37
9.8	4.36	4.00	3.58

$$^a \text{ [2]} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

considerarse nulas dentro del error experimental (ver tabla 1-6). Los sustratos 1 y 2 que presentan este comportamiento anómalo, son muy reactivos en las condiciones en que se realizaron estas medidas, lo que puede relacionarse directamente con la muy baja energía de activación obtenida. La ligera disminución observada podría en principio obedecer al corrimiento de un equilibrio previo a la reacción de SNA, como sería la formación de complejos de tipo  $\pi$  que son altamente probables en estos compuestos aromáticos con tres sustituyentes fuertemente atractores de electrones. Estos complejos que pueden observarse cuando tanto la amina como el sustrato son menos reactivos y no forman inmediatamente el intermediario de tipo  $\sigma$ ,<sup>39</sup> retendrían a los reactivos muy cerca uno de otro facilitando la sustitución. Como se trata de uniones muy débiles el aumento de la movilidad de las moléculas desfavorecería la formación de estas especies y con ello la velocidad global de la reacción. Otra posibilidad es que la energía de activación levemente negativa observada sea en realidad un artificio debido a suponer que las reacciones cumplen con la ecuación de Arrhenius. Si la energía verdadera es positiva pero muy cercana a cero, de forma tal que el término exponencial se mantenga virtualmente constante dentro del intervalo estudiado, la dependencia no nula del factor preexponencial con la temperatura puede tornarse detectable y responder al efecto observado.

En cuanto a la dependencia de  $k_A$  con la concentración de amina para los cinco sustratos considerados: para 1 (tabla 1-1) se obtiene una dependencia lineal en todo el rango de concentra-



ciones estudiado, con una leve desviación de la recta  $k_A$  en función de la molaridad de piperidina, hacia valores de pendiente más bajos, para las concentraciones más altas. Este comportamiento responde a la expresión cinética de la ecuación 1-2, cuando  $(k_2 + k_3 [B]) \ll k_{-1}$  con lo cual puede escribirse:

$$k_A = k_1 k_2 / k_{-1} + k_1 k_3 [B] / k_{-1} \quad (1-4)$$

A valores altos de molaridad de piperidina la relación lineal de la ecuación 1-4 deja de ser válida y se debe emplear la ecuación completa (1-2) que predice la curvatura observada en la determinación experimental.

De la ecuación 1-4 se deduce que la relación entre la pendiente y la ordenada al origen de la porción recta es igual a  $k_3/k_2$  y da idea de la incidencia del paso base catalizado en la formación de producto. Esta relación vale  $320 \text{ M}^{-1}$  para el sustrato 1, demostrando una fuerte catálisis.

El compuesto 2 muestra dependencia lineal en todo el rango analizado; dado que la velocidad de la reacción impidió extender el estudio a concentraciones de amina del orden de  $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$  como se hizo con 1, a esto puede deberse que no se aprecie desviación alguna de la linealidad. La relación pendiente a ordenada,  $970 \text{ M}^{-1}$ , es mayor que la de su isómero. No se observa en este caso que el grupo voluminoso en posición orto actúe favoreciendo la catálisis, por el contrario ésta se manifiesta en mayor medida en el sustrato con menor impedimento estérico.

La velocidad de reacción con el sustrato 3 presenta los tres comportamientos que pueden resultar de la ecuación 1-2 cuando  $k_{-1}$  es de magnitud comparable a  $k_3 [B]$ . La representación gráfica de

Tabla 1-3

Reacción de 6-bromo-2-nitrofluorobenceno (3) con piperidina en tolueno.  
Constantes de velocidad de segundo orden<sup>a</sup>

[Pip] / M	80°C			[Pip] / M	45°C		
	10 <sup>5</sup>	k / M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	A		10 <sup>5</sup>	k / M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	A
0.025		3.92		0.15		2.88	
0.049		4.84		0.16		3.09	
0.12		7.98		0.25		4.45	
0.15		8.22		0.46		7.44	
0.26		12.9		0.98		12.2	
0.59		18.9		1.37		19.1	
1.01		24.6		2.98		29.8	

$$^a [3] = 10^{-3} \text{ M}$$

Tabla 1-4

Reacción de 4-bromo-2-nitrofluorobenceno (4) con piperidina en tolueno.  
Constantes de velocidad de segundo orden<sup>a</sup>

[Pip] / M	10 <sup>3</sup> k / M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>		
	25°C	35°C	45°C
0.025	2.51	3.34	3.77
0.050	2.81	4.05	4.19
0.125	3.17	4.52	5.90
0.250	--	5.87	7.22

$$^a [4] = 4 \cdot 10^{-4} \text{ M}$$

$k_A$  en función de  $[Pip]$  muestra una dependencia lineal a concentraciones bajas, concavidad hacia abajo a intermedias y paralela al eje de abscisas a altas. La relación  $k_3/k_2$  obtenida de la parte recta es  $15 M^{-1}$ , indicando catálisis poco importante, si bien es un valor algo mayor que el esperable para un efecto debido exclusivamente a la variación de polaridad del medio.

La reacción del sustrato 4 presenta una dependencia lineal de  $k_A$  con la concentración del nucleófilo, pero el incremento de la velocidad de reacción con este último es poco significativo. El cociente calculado,  $5 M^{-1}$ , indica que no se trata de una verdadera catálisis básica, siendo más probable que responda al aumento de polaridad que provoca la amina en el medio de reacción.

En cuanto a la reacción de 5, sustrato monosustituido, no demuestra catálisis en absoluto; la constante de segundo orden determinada exhibe muy pequeña dependencia con la concentración de nucleófilo.

En la tabla 1-6 se resumen los parámetros de activación obtenidos a partir de las respectivas dependencias de  $k_A$  con la temperatura. Estos valores fueron estimados a 25 °C y son promedio de los correspondientes a las distintas concentraciones de amina estudiadas en cada caso, de las que no dependen significativamente.

Se observa que los sustratos dinitrados y los bromados presentan mayores energías de activación, y entropías más negativas, cuando el segundo sustituyente se encuentra en posición 6, ambas de acuerdo con el orden de reactividad determinado experimentalmente. La mayor energía de activación corresponde al sus-

Tabla 1-5

Reacción de 2-nitrofluorobenceno (5) con piperidina en tolueno.

Constantes de velocidad de segundo orden<sup>a</sup>

$10^2 [\text{Pip}] / \text{M}$	$10^5 k_A / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$		
	35°C	45°C	55°C
1.98	5.22	7.84	11.3
6.02	5.64	8.30	12.0
9.95	5.70	8.96	12.9
19.5	6.54	9.18	13.5

$$^a [\text{5}] = 10^{-3} \text{ M}$$

Tabla 1-6

Parámetros de activación para las reacciones de los sustratos 1 a 5  
con piperidina en tolueno

Sustrato	$E_a / \text{kcal/mol}$	$-\Delta S^\ddagger / \text{cal/K mol}$
<u>1</u>	-0.1 ± 2.0	64 ± 10
<u>2</u>	-1.7 " 2.0	59 " 10
<u>3</u>	5.8 " 1.0	63 " 5
<u>4</u>	4.4 " 1.0	57 " 5
<u>5</u>	7.1 " 1.0	53 " 5

trato monosustituido, que por otra parte exhibe la diferencia de entropía menos negativa.

Estos parámetros permiten interpretar los órdenes de velocidad de esta serie de sustratos. Las notables diferencias de  $k_A$  para pares de isómeros indican una marcada influencia del sustituyente en posición orto al nucleófilo. Los efectos electrónicos activantes de los grupos nitro y bromo actúan favoreciendo la formación del intermediario, disminuyendo la energía del estado de transición. Al mismo tiempo conducen a un complejo más estable, y con ello a un grado de avance mayor en la coordenada de reacción entre sustrato y producto final, provocando que el estado de transición sea más compacto, y con ello la disminución en valor absoluto de entropía de activación observada al pasar de mayor a menor poder activante, al comparar los compuestos 2, 4 y 5 ( $\text{NO}_2 > \text{Br} > \text{H}$ ). La presencia de un impedimento importante para la formación del intermediario disminuye la proporción de choques efectivos, y con ello la probabilidad de formación de complejos, incrementando en valor absoluto el término de  $\Delta S^\ddagger$ , tanto en la serie 5, 3 y 1 como al comparar los pares de isómeros entre sí.

Los efectos netos son que 2 reacciona en promedio casi 100 veces más rápidamente que 1, mientras que 4 lo hace casi 200 veces más rápido que 3. En este último caso el efecto estérico es tan importante que supera al electrónico activante, y 3 reacciona, en iguales condiciones, casi cinco veces más lentamente que 5.

LLama la atención la notable diferencia que presenta la sensibilidad a la catálisis básica dentro de la serie de compues-

tos con un hidrógeno en posición 6: mientras 2 es el sustrato más afectado por la variación en la concentración de piperidina de los estudiados, 4 y 5 reaccionan prácticamente sin demostrar diferencias a distintas concentraciones de nucleófilo. Es probable que el origen del hecho mencionado haya que buscarlo en los pasos de descomposición del intermediario que dan lugar a la formación de producto ( $k_3$  y  $k_2$  en la ecuación 1-2), y no en la reversión de aquél a reactivos ( $k_{-1}$ ) pues este último (sensible fundamentalmente a factores estéricos) no debe diferir apreciablemente en sustratos con requerimientos idénticos en el entorno del centro reactivo. La extraordinaria efectividad de un grupo nitro en para en la estabilización de complejos  $\sigma$ -aniónicos, que se verá con mayor detalle en capítulos posteriores, responde por un aumento en la velocidad del paso catalizado, en el que se forma precisamente este tipo de intermediario, relativo al paso espontáneo representado por  $k_2$ . Este último se ve dificultado por el mismo sustituyente atractor eficiente de electrones, ya que el flúor debe separarse del anillo con el par de electrones que lo mantiene unido al mismo, que en el sustrato 2 estarán mucho menos disponibles que en 4 ó 5. También resulta esperable que la carga negativa localizada sobre el grupo nitro en posición orto sea mayor en estos sustratos, favoreciendo la formación de un puente de hidrógeno en ZH y dificultando en la misma medida la abstracción del protón que conduce a  $Z^-$ ; y al mismo tiempo aumentando el efecto de campo que favorece la salida del flúor y con ello a  $k_2$ .

Si bien, debido a las serias dificultades que presentan las síntesis de los compuestos 6-R-2-nitrofluorobenceno, sólo han

podido estudiarse dos sustituyentes, los resultados obtenidos parecen indicar que los efectos estéricos provocados por la presencia de grupos voluminosos cerca del centro reactivo en el sustrato no tendrían particular importancia en la observación de catálisis básica. El razonamiento que induce a pensar que estos sustituyentes provoquen este efecto se basa en que un aumento del impedimento debería actuar provocando un incremento importante en  $k_{-1}$ , ya que por esta vía se logra aliviar más eficientemente la congestión del intermediario. Debería observarse entonces una disminución en  $k_2/k_{-1}$  y  $k_3/k_{-1}$ , reduciéndose la ecuación 1-2 a la 1-4, y favoreciendo la observación de la dependencia de  $k_A$  con la concentración de amina. Como el aumento de  $k_{-1}$  es consistente con nuestras observaciones, ya que al comparar pares de isómeros se verifica la existencia de efectos estéricos primarios, que actúan reduciendo  $k_1$  (y con ello las velocidades globales de 1 frente a 2 y de 3 frente a 4), deben relacionarse los hechos de que con  $R=Br$  no se observe prácticamente catálisis básica; y que para  $R=NO_2$   $k_2/k_3$  sea mayor para el 2,4- que para el 2,6-disustituido, con efectos que actúan precisamente sobre estas últimas constantes. Estos podrían originarse en problemas de tipo estérico para la abstracción del protón, que puede relacionarse con observaciones anteriores de que a igualdad de basicidad las aminas menos impedidas son más efectivas para catalizar la SNA, como lo demuestran las reacciones de 2 con piperidina, 2-metilpiperidina, y trans-2,6-dimetilpiperidina en benceno con relaciones  $k_3/k_2$ : 1230, 37 y 2 respectivamente;<sup>23a,40</sup> la reacción del mismo sustrato con n-, sec- y t-butilamina en benceno,<sup>41</sup> fuertemente

catalizada por la primera, menos por la segunda y con pequeñas aceleraciones con la tercera; o que la reacción de 2 con piperidina no sea catalizada por trietilamina y en cambio la trietilen-diamina lo haga muy efectivamente.<sup>23a,40a,42</sup> Otra explicación posible es la asistencia, por efecto de campo, del grupo 6-R a la salida del nucleófilo, tal como observaran Nudelman y Palleros en reacciones de 6-R-anisoles,<sup>17a</sup> aunque para flúor este efecto no es tan importante y no puede revertir el provocado por la disminución de  $k_1$  como se observa con aquellos sustratos.

Estos temas se retomarán en el cuarto capítulo al discutir en conjunto los resultados experimentales y teóricos de la presente Tesis.



all company, 1919.

1919-1920.

1919-1920.

1919-1920.

1919-1920.

1919.

1919-1920.

1919-1920.

\_\_\_\_\_

2

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Org. Chem.,

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

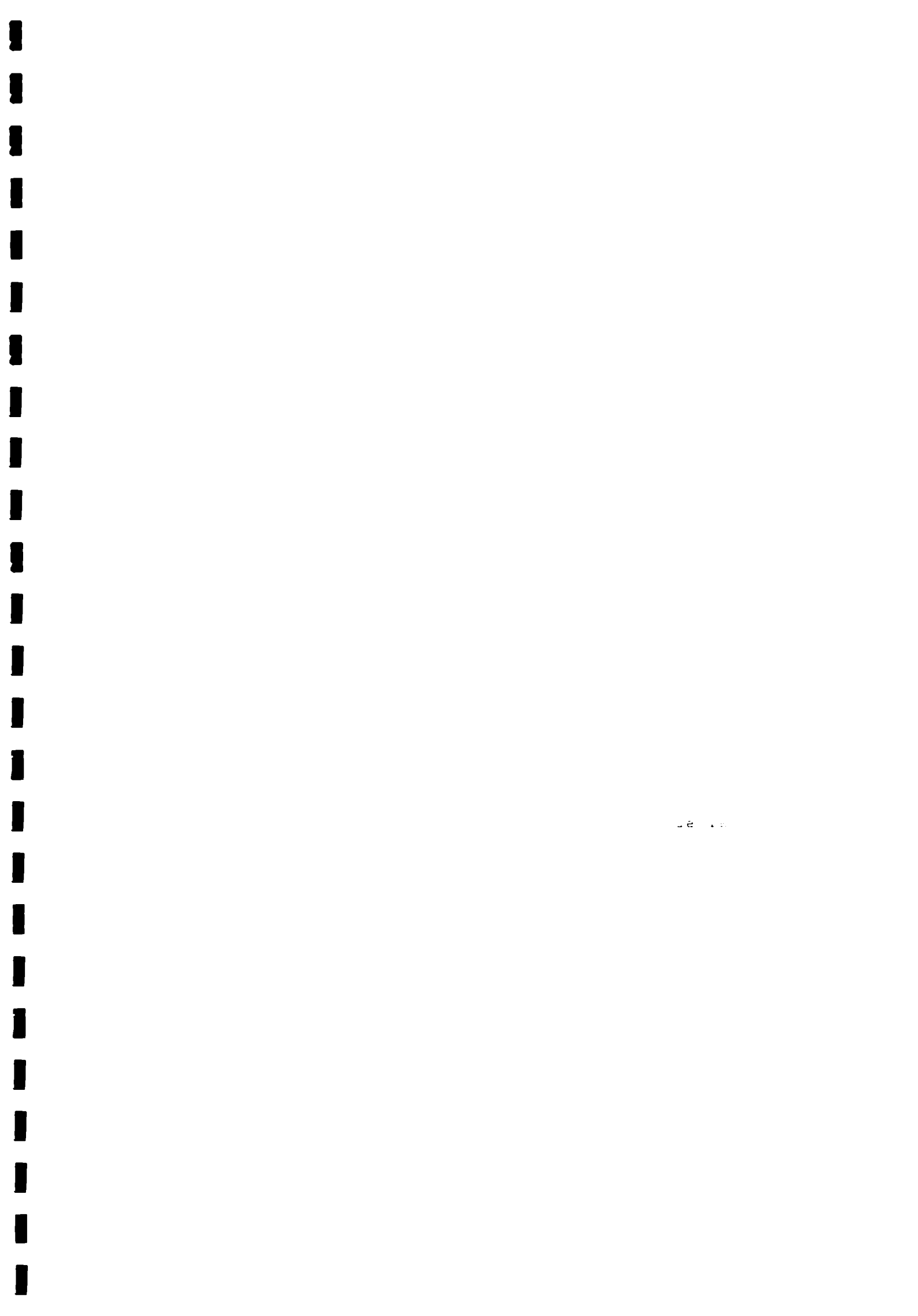
\_\_\_\_\_

1961

Org. Chem.

\_\_\_\_\_





una relación  
con el DNA  
de las  
los  
aprodujer-  
la  
de  
para investi-  
analizar la  
pueden  
dinámicos.

inicial

sta

que

fu

1. Aba y el

ido

prematorio

lucible a los

relaciones de

del mismo que

cada satisfactoriamente

es de electrofílica,<sup>5</sup> adim-

ción

Wheland<sup>7</sup> para

desarrollado

estados de transición

en primer lugar elige

verdadero interme-

Whelan<sup>7</sup> y en segundo

muy simples, que

contribución de los electrones  $\pi$

si esta contribución es

serie de reactivos

may antecedentes de estu-

realizados por Murto,<sup>9</sup> o los

obtenidos por Abe<sup>10</sup> con

la formación de com-

enfoque resulta importante

etapa de partida de la

ya que estos datos

y en el segundo para

estado de transición.

...ación de cualquiera de  
características del inter-  
Bennett,<sup>13</sup> reactivo de este  
adicional para reali-  
inmediario ha podido ser  
propuesta puede permitir  
en una interpretación de  
a especie discusiones  
basar suponer para el com-  
de complejos de  
podría diferir, como de  
aporte interesante  
complejos, que en caso de  
acuerdo de aspectos no vincu-  
lectónica, como  
regul. cálculo se le  
la geometría molecular  
energía. El método  
debe poder tener  
sistemas  $\sigma$  y  $\pi$  que necesari-  
 $\sigma$  a partir de un sus-  
conside como mínimo, a  
tipo valencia de átomos que  
se presenta una breve  
condiciones requeridas  
pretende a recepta-  
limita más comúnmente

## Introducción

La teoría de matrices. Como es sabido de sistemas más complejos que una sola. En estudiar sistemas en las combinaciones a la más difundidas son las que basan en la autovalores <sup>10</sup> para tener en la ecuación para la función de caso de las <sup>14</sup> Rootaan <sup>14</sup> incoherente se debe a que la var del problema implica el <sup>7</sup> que reemplazado al Hamiltoniano depende de la distribución. En otras palabras, de las trayectorias autofunciones. Implica el cálculo de integrales complejas que con el aumento del tamaño se vuelve inmanejable. Se conocen algunas la resolución total de estas "inicial"; o la estimación lleva a los métodos "semiclasico"



utilizan orbitales de tipo gaussiano, que se combinan para obtener los distintos orbitales moleculares. Cada orbital molecular utiliza más de uno de aquellos orbitales atómicos hidrogenoide (de tipo Slater) de cada átomo de la molécula, estando centrados en el núcleo de los mismos. De esta manera se simplifica significativamente la evaluación de las integrales que aparecen, muchas de las cuales se simplifican por razones de simetría. A pesar de esto el evaluar las integrales resultantes requiere un esfuerzo considerable, implicando un tiempo enorme, aún para las computadoras más poderosas de las que puede disponerse en estos días.

El inconveniente que agrava si tenemos en cuenta que la calidad de los resultados que se obtienen depende en gran medida del número de orbitales que se utilizan como base para realizar los cálculos, es aconsejable utilizar el mayor número posible de orbitales. Por otra parte al aumentar el número de átomos en la molécula la cantidad de integrales involucrada aumenta aproximadamente en potencia de aquél (estrictamente es proporcional a la potencia del número de funciones de base). Este inconveniente adicional: la aproximación utilizada para la correlación entre el movimiento de los electrones, provoca un aumento de la separación promedio entre los electrones y una considerable disminución de la repulsión entre ellos, dando lugar a la mejor aproximación a la energía de Hartree-Fock que se puede obtener. Este error que representa aproximadamente un 1% de la energía total, cantidad más que considerable en términos de energía.

Energías que habitualmente maneja un químico. Para observar inconveniente los métodos "ab-initio" más desarrollados a la interacción de configuraciones, debiéndose funciones onda de los estados excitados elegidos y a estas últimas, aparte de la del estado fundamental, considerablemente los requerimientos computacionales. Por todo lo anterior se llega a la conclusión de que es poco probable que en un futuro cercano este tipo de métodos pueda ser de temas de interés práctico en química orgánica, que para moléculas de tamaño medio, como las que intervienen en DNA.

#### MÉTODOS SEMIEMPIRICOS

La alternativa es entonces utilizar el segundo enfoque, la matemática involucrada mediante datos obtenidos experiencia. La aplicación extrema de este principio lleva métodos empíricos, de los cuales tal vez el más conocido es el de Hückel<sup>16</sup> que si bien produjo algunos resultados cualitativamente aceptables al ser aplicado a hidrocarburos insaturados, demostró sus serias limitaciones al tratar de ser extendido a sistemas más generales.

La solución intermedia está constituida por los métodos que utilizan el cálculo de una parte de estas integrales, asignando empíricos a otras, e incluyendo parámetros que se ajustan para mejorar los resultados. Se analizarán estos métodos con detalle, ya que en esta categoría se encuentran los que se utilizaron en la presente Tesis. No se prestará particular atención a los métodos que precedieron a los aquí utilizados: el

de Hückel extendido (EH),<sup>17</sup> precursor en la inclusión de todos los orbitales atómicos de valencia en el cálculo; y el Pariser, Parr-Pople (PPP),<sup>18</sup> que incluyera los términos bielectrónicos en el hamiltoniano. Se comentarán brevemente las aproximaciones incluidas en este último método que han sido utilizadas en los de desarrollo posterior.

En primer lugar, se analizarán las ecuaciones a que llega el formalismo de Roothaan-Hall para moléculas de capa cerrada, considerando todos los electrones de la capa de valencia.

$$\sum_j (F_{ij} - \epsilon_\mu S_{ij}) a_{\mu j} = 0 \quad (2-1)$$

$$F_{ij} = H_{ij}^C + \sum_k \sum_l P_{kl} (ij,kl) - 1/2 (ik,jl) \quad (2-2)$$

$$H_{ij}^C = \int \phi_i^* H^C \phi_j d\tau \quad (2-3); \quad S_{ij} = \int \phi_i^* \phi_j d\tau \quad (2-4)$$

$$P_{kl} = 2 \sum_\mu^{\text{occ}} a_{\mu k}^* a_{\mu l} \quad (2-5)$$

$$(ij,kl) = \iint \phi_i^*(1) \phi_j^*(1) r_{12}^{-1} \phi_k(2) \phi_l(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (2-6)$$

En donde  $F_{ij}$  representa el elemento de matriz del operador de Fock;  $\epsilon_\mu$  el  $\mu$ ésimo autovalor del mismo;  $S_{ij}$  corresponde a un elemento de la matriz de solapamiento y  $H_{ij}^C$  a) de la matriz del hamiltoniano de core (correspondiente a tratar como una unidad al núcleo atómico y los electrones de las capas internas, core, que se considera como un nuevo núcleo con una carga efectiva que depende del elemento considerado);  $H^C$  es el hamiltoniano de core unielectrónico;  $P_{kl}$  es un elemento de la matriz densidad, dependiente de los productos de los coeficientes  $a_{\mu i}$ , correspondientes al orbital atómico  $\phi_i$  en la combinación lineal que da lugar al orbital molecular  $\psi_\mu$ ; finalmente aparecen las integrales de re-

pulsión bielectrónica  $(ij,kl)$ .

Los métodos semiempíricos más comunes utilizan una base mínima de valencia es decir cuatro orbitales (2s y 3 2p) para los átomos más comunmente presentes (de la primera fila), salvo el hidrógeno que contribuye con un solo orbital (1s). Aún con esta base reducida el número de integrales de repulsión electrónica a resolver alcanza rápidamente potencias elevadas de diez al aumentar la cantidad de átomos en la molécula. Teniendo en cuenta que estas integrales en muchos casos representan valores muy pequeños, se desarrollaron una serie de aproximaciones basadas en la posibilidad de no tener en cuenta a muchas de aquellas. La más severa consiste en considerar nulo el recubrimiento diferencial (Zero Differential Overlap),<sup>19</sup> transformando de esta forma las integrales bielectrónicas en:

$$(ij,kl) = (ii,kk) \delta_{ij} \delta_{kl} \quad (2-7)$$

y eliminando gran cantidad de las mismas. En la ecuación  $\delta$  es la función de Kronecker. En esta aproximación se basa el método CNDO<sup>20</sup> que será discutido con más detalle.

Una aproximación menos extrema que tiene en cuenta la diferente interacción que realmente tiene lugar entre electrones con spin paralelo o antiparalelo, en particular si pertenecen al mismo átomo, es retener el recubrimiento diferencial en integrales monocéntricas. De esta forma se deben tener en cuenta integrales de intercambio del tipo:  $(ij,ij)$ , con  $\phi_i$  y  $\phi_j$  ambos centrados en el átomo A. Las integrales  $(ij,kl)$ ,  $(ij,kk)$  y  $(ii,ij)$ , que en principio no se desprecian en este grado de aproximación si  $\phi_i$ ,  $\phi_j$ ,  $\phi_k$  y  $\phi_l$  pertenecen a A, se anulan por

orbitales tipo Slater. Este nivel se conoce como desprecio intermedio del recubrimiento diferencial (Intermediate Differential Overlap)<sup>19</sup> y da lugar a los métodos INDO<sup>21</sup> y MINDO.<sup>22</sup>

El grado inmediatamente superior en orden creciente de rigurosidad es mantener todas las integrales que impliquen recubrimiento diferencial monoatómico, que permite retener las integrales dipolo-dipolo. Este tipo de aproximación se conoce como desprecio de recubrimiento diferencial diatómico (Neglect of Diatomic Differential Overlap)<sup>19</sup> y es la base del método MNDO.<sup>23</sup>

### EL METODO CNDO

La aproximación ZDO tiene el inconveniente de que las integrales resultantes no son invariantes ante un cambio de sistema de coordenadas. Para corregir este defecto inaceptable

ZDO, en CNDO todas las integrales se calculan con orbitales simetría esférica (de tipo s). No se distingue entonces entre distintos tipos de orbitales de átomos distintos del hidrógeno, se tratan como integrales monocéntricas como en las bicéntricas.

Las integrales así resultantes sólo dependen de él o los átomos involucrados y se conocen como  $\gamma_{AA}$  y  $\gamma_{AB}$  respectivamente. De

ahora pasa a lo efectuado con las integrales bielectrónicas, el recubrimiento diferencial se considera nulo en las integrales

solapamiento ( $S_{ij} = \delta_{ij}$ ), tanto en el cálculo correspondiente a las ecuaciones de Roothaan como en la normalización de los orbitales moleculares; y en las integrales que dan cuenta de la

atracción por parte de core de otro átomo, las que también se consideran sólo dependientes de los átomos y no de los tipos de orbitales involucrados para mantener la invariancia:

$$\langle i | V | j \rangle = \delta_{ij} V_{AB} \quad (i, j \in A) \quad (2-8)$$

En donde no se desprecia el recubrimiento diferencial es en los elementos diatómicos no diagonales de la matriz de core, que se consideran proporcionales a las correspondientes integrales de solapamiento:

$$H_{ij} = \beta_{AB}^* S_{ij} \quad (i \in A; j \in B) \quad (2-9)$$

Con las aproximaciones mencionadas las ecuaciones de Roothaan quedan reducidas a:

$$F_{ii} = U_{ii} + (P_{AA} - 1/2 P_{ii}) Y_{AA} + \sum_{B \in A} (P_{BB} Y_{AB} - V_{AB}) \quad (2-10)$$

$$F_{ij} = \beta_{AB}^* S_{ij} - 1/2 P_{ij} Y_{AB} \quad i \neq j \quad (2-11)$$

La última expresión vale también en el caso en que  $i$  y  $j$  pertenezcan al mismo átomo, en cuyo caso  $S_{ij} = 0$  y  $Y_{AB} = Y_{AA}$ .

Para dar una interpretación física sencilla a la ecuación 2-10 conviene reordenarla como sigue:

$$F_{ii} = U_{ii} + (P_{AA} - 1/2 P_{ii}) Y_{AA} + \sum_{A \in B} ((z_B Y_{AB} - V_{AB}) - Q_B Y_{AB}) \quad (2-12)$$

$$Q_B = z_B - P_{BB} \quad (2-13)$$

$$P_{AA} = \sum_i^A P_{ii} \quad (i \in A) \quad (2-14)$$

en donde  $Q_B$  representa la carga neta sobre el átomo B.

En 2-12,  $-Q_B Y_{AB}$  representa el potencial debido a la carga total del átomo B; y  $(z_B Y_{AB} - V_{AB})$  que es la diferencia entre los potenciales debidos a los electrones de valencia y el core del átomo neutro B se conoce como integral de penetración.

La expresión de la energía total resulta en CNDO:

$$\epsilon_{\text{total}} = 1/2 \sum_{ij} P_{ij} (H_{ij} + F_{ij}) + \sum_{A < B} z_A z_B R_{AB}^{-1} \quad (2-15)$$

que es posible separar en términos mono y diatómicos

$$\epsilon_T = \sum_A \epsilon_A + \sum_{A < B} \epsilon_{AB} \quad (2-16)$$

que tienen las siguientes expresiones:

$$\epsilon_A = \sum_i^A P_{ii} U_{ii} + 1/2 \sum_i^A \sum_j^A (P_{ii} P_{jj} - 1/2 P_{ij}^2) \quad (2-17)$$

$$\epsilon_{AB} = \sum_i^A \sum_j^B (2P_{ij} \beta_{ij} - 1/2 P_{ij}^2 \gamma_{AB}) + (z_A z_B R_{AB}^{-1} - P_{AA} V_{AB} - P_{BB} V_{BA} + P_{AA} P_{BB} \gamma_{AB}) \quad (2-18)$$

Para separaciones internucleares largas los potenciales  $V_{AB}$ ,  $V_{BA}$  y  $\gamma_{AB}$  se aproximan a  $R_{AB}^{-1}$ , quedando los últimos términos en (2-18) como  $Q_A Q_B R_{AB}^{-1}$ , lo que muestra que la teoría tiene en cuenta correctamente las interacciones electrostáticas entre átomos cargados de la molécula.

La parametrización utilizada es la siguiente: las integrales de solapamiento que no se anulan se calculan utilizando orbitales atómicos tipo Slater con valor de  $\zeta$  de datos espectroscópicos, salvo para el hidrógeno, para el que usa un valor correspondiente a los mejores cálculos SCF para  $H_2$ .

Las integrales de repulsión electrónicas  $\gamma_{AB}$  se calculan explícitamente como hemos comentado:  $\gamma_{AB} = \int s_A^2 r_{12}^{-1} s_B^2 d\tau_1 d\tau_2$ ; mientras que las de atracción electrón de A-core de B, que en la parametrización primitiva se calculaban considerando al core como una carga puntual  $Z_B$  centrada en el núcleo B y utilizando orbitales de valencia s, en la versión más difundida del método, CNDO/2, se obtienen según:  $V_{AB} = Z_B \gamma_{AB}$ . Esto no tiene una justificación teórica satisfactoria y lleva directamente a despreciar el efecto de penetración, pero supera inconvenientes de la aproximación original y produce predicciones aceptables para las longi-

de equilibrio.<sup>19</sup>

Las integrales de core locales  $U_{ii}$  se calculan utilizando espectroscópicos para estados atómicos promedio. En la parametrización original sólo se usaban potenciales de ionización reparametrizado el método se optó por incluir afinidad electrónica, teniendo en cuenta así la tanto a tomar como a ceder electrones por parte de cada átomo. La expresión utilizada resulta

$$1/2 \quad A_i = U_{ii} + (z_A - 1/2) \gamma_{AA} \quad (2-19)$$

Esta analiza solamente la forma en que el método trata los parámetros unión. Se supone que pueden tratarse como promedio de parámetros atómicos  $\beta_A^\circ$  de acuerdo con:

$$\beta_{AB}^\circ = (\beta_A^\circ + \beta_B^\circ) \quad (2-20)$$

Estos parámetros que ajustan para reproducir los mejores cálculos "ab-initio", de base mínima, para un conjunto adecuado de moléculas. Esto muestra la filosofía que fundamenta a desarrollados por Pople (CNDO e INDO):<sup>19</sup> se buscan simples para ser aplicados a sistemas demasiado para aplicar métodos rigurosos; se impone a estas aproximaciones involucren simplificaciones exageradas, como por ejemplo que omita ninguna fuerza física primaria; tratando erradicar evitando preconceptos que obliguen a los cálculos ideas derivadas de discusiones cualitativas. Se exige que produzcan resultados analizables en detalle, o, en otras palabras, que la interpretación física de los mismos no se pierda funciones paramétricas complicadas, aunque estas pudieran mejores valores en términos absolutos; y, finalmente, que



menos a todos los electrones de valencia,  
a todos a aquellos que tienen importancia  
adelante e enfoque de Dewar, que difiere  
anterior

### EL METODO INDO

integrales de intercambio el método INDO  
una considerable mejora sobre el CNDO, fundamentalmen-  
propiedades que dependen de la distribución de  
un pequeño esfuerzo computacional  
instante, como veremos al comentar las aplicaciones  
éste no es suficiente como para dejar de  
comentado anteriormente.

al INDO solo resta ver la forma de tratar las  
ecían en el CNDO. Las expresiones a las que  
utilizando la notación de Slater<sup>24</sup> son:

$$F^0 = \delta_{AA} \quad (2-21)$$

$$F^1 = 0 \quad (2-22)$$

$$G^1 = 0/25 F^2 \quad (2-23)$$

$$F^2 = 1/25 F^2 \quad (2-24)$$

$$G^2 = 1/25 F^2 \quad (2-25)$$

y  $F^2$ , los parámetros de Slater-Condon, son  
únicas que involucran la parte radial de los  
igual para todos los orbitales de valencia  
y corresponden a OA de la primera fila,  
análogas para orbitales  $p_z$ . Se aprecia que

de la interacción entre electrones del mismo y de orbitales p distintos (2-25).

Para diferir demasiado del CNDO,  $F^0$  se evalúa teóricamente tal como  $\gamma_{AA}$ ; los otros dos parámetros,  $F^2$  y  $G^1$  se determinan semicómicamente. Los términos  $U_{ii}$  se obtienen en forma análoga al CNDO/2, aunque en las expresiones aparecen los términos  $U_{ii}$  nombrados. Llama la atención que los autores del CNDO/2 utilizan los mismos  $\beta_A^0$  que habían ajustado para CNDO, los que por otra parte fueron obtenidos con parametrización original (CNDO/1) y emplean también en CNDO/2 sin recalcularlos.

#### LOS METODOS MINDO y MNDO

Desde el punto de vista de su rigurosidad teórica, el MINDO corresponde al mismo nivel que el recién comentado, aunque difiere significativamente en el enfoque de parametrización. La filosofía que guía los trabajos de Dewar consiste en tratar de obtener, a partir de los cálculos, magnitudes de interés para el químico experimental, con la precisión que esto último implique.<sup>25,26</sup> Es por ello que se ajustan los parámetros semiempíricos para reproducir medidas experimentales tales como calor de formación, momento dipolar, potencial de ionización o geometría molecular. La diferencia importante es que, importando más las propiedades calculadas que la interpretación teórica simple de las funciones de onda obtenidas, no se trata de limitar el número de parámetros empíricos. La versión más perfeccionada del MINDO (la número 3) requirió el cálculo de 159 parámetros,<sup>27</sup> y la

parametrización del MNDO es también muy extensa.<sup>23</sup> El primero de los métodos es el antecesor del MNDO, y produjo buenos resultados en muchas aplicaciones, pero no será comentado puesto que no fue utilizado en la presente Tesis, en cambio sí se verá con más detalle el segundo.

Las ecuaciones de Roothaan en la aproximación NDDO resultan:

$$\sum_i (F_{ij} - \epsilon \delta_{ij}) c_{\mu i} = 0 \quad (2-26)$$

$$F_{ii} = U_{ii} + \sum_B V_{ii,B} + \sum_j^A ((ii,jj) - 1/2(ii,ij)) P_{jj} + \sum_B \sum_{kl}^B P_{kl} (ij,kl) \quad (2-27)$$

(i,j ∈ A; k,l ∈ B)

$$F_{ij} = \sum_B V_{ij,B} + 1/2 P_{ij} (3(ii,ij) - (ii,jj)) + \sum_B \sum_{kl}^B (ij,kl) P_{kl} \quad (2-28)$$

$$F_{ik} = \beta_{ik} - 1/2 \sum_j^A \sum_l^B P_{ik} (ij,kl) \quad (2-29)$$

En la presente aproximación los distintos términos que aparecen en la matriz de Fock y las repulsiones entre los core no se evalúan analíticamente. Se determinan a partir de datos experimentales o se utilizan expresiones semiempíricas que se ajustan para reproducir valores medidos de propiedades seleccionadas. Así se intenta compensar el uso de funciones de onda de un solo determinante en la expresión de Hartree-Fock, es decir la omisión de la correlación electrónica,<sup>23</sup> y las aproximaciones inherentes al NDDO.

Las integrales (ii,jj), (ij,ij), ( $g_{ij}$  y  $h_{ij}$  en la notación de Dewar) y  $U_{ii}$  que aparecen en el nivel INDO, son tratados de manera análoga a la empleada en MINDO/3 (distinta de las versiones 1 y 2), ajustando los valores teóricos de algunos estados atómicos para que coincidan con resultados espectroscópicos.<sup>27</sup> Los valores así obtenidos son mucho menores que los analíticos

(INDO o los primeros MINDO)<sup>21,22</sup> lo que es atribuible a la correlación electrónica.

Pasando a las integrales de dos centros (ij,kl); éstas corresponden a la repulsión entre distribuciones de carga  $(e\phi_i\phi_j)$  y  $(e\phi_k\phi_l)$ , la que clásicamente se interpreta como la suma de las interacciones de los distintos momentos multipolares de dichas distribuciones. En base a esto, se expanden las integrales de dos centros en términos de interacciones multipolo-multipolo semiempíricas:

$$(ij,kl) = \sum_{l_1} \sum_{l_2} \sum_m (M_{l_1, m}^A, M_{l_2, m}^B) \quad (2-30)$$

En donde M representa a los multipolos centrados en A o B, dependientes de los respectivos números cuánticos magnéticos  $l_1$  o  $l_2$ , y azimutal m.

Resulta necesario que la aproximación introducida reproduzca valores correctos en los límites separación internuclear infinita y separación nula. En el primero debe reproducir el valor electrostático clásico y en el segundo debe tender al valor semiempírico de las integrales de un centro.

Esto se consigue representando cada multipolo por una configuración de  $2^{l_1}$  cargas puntuales iguales, de magnitud  $e/2^{l_1}$ , separadas por distancias  $D_1$ . Para la base mínima sp sólo es necesario calcular hasta cuadrupolos. La aproximación tiene la forma:

$$(M_{l_1, m}^A, M_{l_2, m}^B) = (e^2/2^{l_1+l_2}) \sum_i \sum_j f_1^{l_1 l_2} (R_{ij}) \quad (2-31)$$

donde aparece la primera función paramétrica dependiente de la distancia internuclear que debe ajustarse para MNDO,  $f_1$ . Las siguientes funciones de este tipo son necesarias para evaluar

del recubrimiento orbital con el cone de otro átomo, y  $E_{AB}^c$ , repulsión entre cones, que se estiman de acuerdo

$$E_{AB}^c = \sum_{i,j} \left( \frac{A_i A_j}{s_i s_j} \right) + f_2(R_{AB}) \quad (2-32)$$

$$E_{AB}^c = \sum_{i,j} \left( \frac{A_i A_j}{s_i s_j} \right) + f_3(R_{AB}) \quad (2-33)$$

La formulación anterior si se hacen  $f_2$  y  $f_3$  iguales a cero obtendría el absurdo de una equiparación de las fuerzas elásticas de atracción y repulsión a cualquier distancia internuclear, lo que se soluciona eligiéndolas adecuadamente.

Por las integrales de resonancia de un electrón,  $\beta_{ij}$ , se ideren como en métodos anteriores dependientes del solapamiento, se calcula analíticamente, introduciendo una cuarta y

función a determinar  $f_4$ :

$$\beta_{ij} = f_4(R_{AB}) \beta_{ij} \quad (2-34)$$

Esta cantidad de parámetros que se encuentran intimamente relacionados hace imposible predecir teóricamente la mejor forma para todas las funciones, siendo difícil estimar a priori el

cambiar alguna de ellas sobre las otras. La única

alternativa viable es un ajuste simultáneo de todos los parámetros de un set de moléculas cuidadosamente escogidas, tratando de minimizar la suma de los cuadrados de los errores del cálculo para predecir propiedades medibles de dichas moléculas, a las que

se asigna un factor de peso que permite enfatizar algunas de ellas. En MNDO se lleva a cabo esta tarea utilizando el método de

mínimos no lineales de Bartel.<sup>28</sup> Para la elección de la

funciones  $f_1$  a  $f_4$  se utilizan cálculos con geometrías moleculares fijas, para luego emplear estas funciones en la

parametrización final que requiere cálculos de optimización de geometría, la que se eligió el algoritmo de Davidson, Fletcher y Powell.<sup>29</sup> El procedimiento se completa verificando con átomos incluidas en el set original que los cálculos produzcan resultados aceptables dentro del margen de error elegido para cada propiedad calculada, hasta llegar a un conjunto final suficientemente generales.<sup>30</sup> Es interesante comentar que los parámetros diatómicos (correspondientes a  $f_3$  y  $f_4$ ) definidos correctamente como combinación de parámetros atómicos, contrariamente a lo que ocurría en las versiones de MNDO<sup>27</sup> en las que los valores que tenían en cuenta par de átomos unido resultaban muy superiores. Esto extensión de MNDO a elementos no incluidos en su original en forma relativamente sencilla, ya que no se requiere reparametrización total, aunque debe tenerse presente que el método está desarrollado para una base sp.

El menor esfuerzo computacional que el desarrollo del método es largamente justificado por la mejor calidad de los resultados obtenidos, como se verá inmediatamente.

### DISCUSION SOBRE METODOS SEMIEMPIRICOS

El método CNDO ha sido el más utilizado de los que hemos estudiado. Se encuentran en la literatura numerosos ejemplos de cálculos de diversas propiedades de moléculas en su estado fundamental; tales como distancias y ángulos de unión, momentos dipolares,<sup>19</sup> distribuciones electrónicas<sup>19</sup> y desplazamientos de energía.

FIN de diversos

El Pople original ha sido objeto de numerosas  
que intentaban mejorar su comportamiento en algu-  
artículos, de las que la más conocida es tal vez  
ONDO/S, que incluye en su parametrización datos  
ha dado buenos resultados predecir  
energía electrónicos de hidrocarburos. Relacionados  
tenemos las versiones del método que han sido  
para abarcar elementos de la tercera y cuarta fila de  
periódica.

tema en que específicamente se utilizan los  
sta " es decir el estudio de reacciones quími-  
aplicado para sustituciones nucleofílicas en  
compuestos bicíclicos,<sup>35</sup> cicloadiciones,<sup>36</sup>  
en H,<sup>37</sup> tautomerización de pir-  
aciones de hidratación,<sup>38</sup> etc. También se lo  
para hacer relaciones reactividad-selectividad,<sup>40</sup>  
le constantes de Hammett,<sup>39</sup> y predicciones de basi-  
n, ondentemente precisas.<sup>41</sup> Dentro del campo

la ONA se registran pocos antecedentes. Beer y  
correlación las energías calculadas  
complejos intermedios y su reactividad en  
/ nuestro laboratorio se realizó un estudio  
incluyendo también el método INDO.<sup>43</sup>  
usado para predecir energías de unión y  
que es atribuible tanto a sus aproxima-  
ción parametrizarlo que no

a correlación coulombica. A pesar de estas  
las de cálculos, el espectro de  
puede abarcar y tal vez el hecho de ser el pionero  
métodos determinan que sea el más difundido de  
en el presente.

Estados del INDO son comparables en muchos aspectos a  
CNDO siendo superiores en aquellos relacionados con la  
de energía de spin.<sup>19</sup> Se han obtenido buenos resul-

tos de resonancia de spin electrónica (RSE) y en  
adición de propiedades de radicales libres,

abierta para los que el INDO es el método  
resultados produce.<sup>19</sup> Otro de los logros

INDO descripción de enlaces débiles del tipo  
que coincide con el CNDO. En este  
desarrollados por Dewar que no dan cuenta  
factos.

con CNDO, el principal punto débil del  
en los valores energéticos calculados, pero al  
reproduce generalmente bien las tenden-  
estudio de reacciones se lo ha empleado  
reacciones alifáticas de H<sub>2</sub>O y F en moléculas sencillas

medidas de reactividad de diversos alquiles coordi-  
reacciones sigmatrópicas 1,3,<sup>46</sup> regioselectividad

ciclotriciones<sup>47</sup> (por análisis de orbitales

frente), efectos de sustituyentes en anillos

de reactividad y nucleofilicidad de radicales  
de sustituyentes remotos en bromaciones,<sup>50</sup>



que su antecesor se han desarrollado una serie de modificaciones del método, como INDO/S, con parámetros específicos que se han utilizado para calcular la superficie y el potencial de la isomerización de benceno a benceno de 1,4. En la que incluye interacción de configuraciones con la 52

SNA sólo hemos encontrado el trabajo realizado con nuestro laboratorio. 43

Estados de Dewar han sido utilizados para calcular una de propiedades moleculares, tales como potenciales 52,53 calores de formación, 30,53-55 momentos dipolares, 28,53-55 geometrías moleculares, 30,53-55 polarizabilidades, 53 desplazamientos químicos en espectroscopia electrónica química (ESCA), 53 etc. Estos programas también han sido aplicados en numerosos estudios de reacciones. El MINDO

investigar correlaciones de efectos cinéticos no 54  
con geometrías moleculares, metilaciones de benceno y 57  
sustitución electrofílica aromática, 58 reordenamientos 59  
reacciones fotoquímicas, 60 intermediarios en sustituciones electrofílicas, radicalarias y nucleofílicas, 61

entre muchos ejemplos. Con MNDO se estudiaron hidrobora- 62  
estilanos y nitrilos, sitios de protonación de 64  
disociaciones unimoleculares, sustituciones de 65  
ciano, un nuevo mecanismo para la reacción de Wittig, 66  
formación de enlaces peptídicos, 67 etc. No existen

antecedentes de estudios de SNA realizados por MNDO. De acuerdo con los mismos autores, el MNDO significa un significativo avance

a MINDO/3,<sup>30</sup> salvo en muy pocos casos muy específicos las geometrías de anillos de cuatro miembros. Por otra parte, Dewar no considera justificable en forma teórica el uso del recubrimiento diferencial entre orbitales de un átomo en integrales de dos centros,<sup>23</sup> que incluye la aproximación INDO, en la que se basan sus primeros programas. Pople va aún más lejos al criticar severamente la capacidad del MINDO/3 para reproducir calores de reacción,<sup>68</sup> considerando que las simplificaciones involucradas en este nivel de aproximación hacen imposible encontrar un set único de parámetros que pueda dar cuenta de las propiedades experimentales de cualquier tipo de moléculas. En el trabajo mencionado anteriormente, y en la comunicación de Mohr acerca de geometrías moleculares,<sup>69</sup> se pone en duda la confiabilidad del método para realizar predicciones y se afirma la ventaja de cálculos "ab-initio", aún con base mínima, para moléculas sencillas. Esto puede enmarcarse en la disputa entre los defensores y detractores de los métodos semiempíricos que Freedman ha representado muy gráficamente como "miembros de tribus en guerra".<sup>70</sup> Entre los últimos se encuentran Pople, que ha abandonado este tipo de cálculos dedicándose a los "ab-initio", y su discípulo Mohr, y los primeros Dewar y sus colaboradores. Es posible asignar a ambas posiciones la elección de ejemplos extremos que validan una u otra postura,<sup>68,69-71</sup> pero aunque la utilización de métodos altamente rigurosos sería deseable en todos los casos, no deja de ser cierto que para moléculas que contienen la cantidad de átomos y de orbitales que presentan las involucradas en reacciones de S<sub>N</sub>A la única alternativa en un futuro inmediato se

encuentra en los cálculos aproximados.<sup>26</sup>

Por otra parte puede demostrarse la existencia de un puente entre teorías ab-initio y semiempírica que constituye un

basamento técnico para estas últimas.<sup>70</sup> Se basa en la

relación de la existencia de un hamiltoniano de valencia, que describe exactamente todos los estados de valencia de un sistema y de sus iones, calculable por métodos ab-initio y que constituye la entidad matemática que mimetizan los métodos semiempíricos.

Las diferencias entre este operador, calculado estrictamente, y

correspondientes a métodos semiempíricos para moléculas pequeñas puedan ser analizadas en términos de conceptos físicos sencillos, con lo cual estos métodos no pueden considerarse como

simples correlaciones, de escaso o nulo valor desde el punto de vista técnico, y dudoso valor predictivo. En el caso particular

del MNDO sus bases físicas, tanto en relación con el NDDO como a su

parametrización, han sido propuestas por Nelson, quien concluye que las aproximaciones utilizadas son aceptables teóricamente, si bien propone posibles mejoras del método.<sup>72</sup>

La elección de los métodos que se utilizan en este trabajo hizo tratando de abarcar los tres niveles de aproximación más importantes. También se trató dentro de los mismos de elegir programas comerciales difundidos y de emplearlos en sus versiones estándar para no circunscribir el estudio a un problema específico a través de modificaciones ad-hoc. En el caso de la aproximación INDO, cabía la elección de ese método o del modificado por Dewar. Se eligió el primero pues significaba una mayor probabilidad de obtener buenos resultados con una parametrización no

propiedad específica alguna (con respecto a CNDO), y a otra alternativa, en cuanto a ajuste paramétrico se trata el método MNDO, más desarrollado y en principio el nivel más bajo, representado por CNDO, se simplifica la simplicidad computacional, pero por sobre esto por la flexibilidad que ofrece de extender su aplicación a átomos como el Br, que resultan interesantes en relación con los experimentales descritos en el primer capítulo.

A continuación se analizarán algunas de las herramientas que se utilizarán para analizar los resultados del cálculo.

### ANÁLISIS POBLACIONAL

Una de cuantificar las propiedades moleculares es el análisis poblacional, que consiste en particionar adecuadamente las densidades electrónicas que surgen del cálculo con el objeto de su interpretación física. Esto permite, por ejemplo, estimar los centros tales como densidades de carga localizadas sobre los átomos que forman las moléculas, características de los orbitales moleculares o propiedades de los enlaces. Uno de los primeros y que resulta de suma utilidad es el de Mulliken,<sup>73</sup> que consiste en analizar la matriz P (matriz densidad). Teniendo en cuenta que el producto de la función de onda asociada con cada una de las moléculas, por su conjugada compleja constituye, de acuerdo a los principios de la mecánica cuántica, la función de densidad de probabilidad de encontrar a dicha partícula, es posible relacionar los elementos de dicha matriz con la probabi-

los electrones, o en otras palabras, con la distribución espacial de los mismos. De acuerdo con la ecuación 2-5, los elementos de este arreglo son los productos de los coeficientes correspondientes a los OA de base en las combinaciones lineales que dan lugar a los OM, sumados sobre todos los OM ocupados. Como los elementos diagonales  $P_{ii}$  se relacionan con la población electrónica total del OA  $i$ ésimo, y en la aproximación ZFO se tiene la carga correspondiente a los orbitales de valencia  $q_i$  como la suma de estos términos sobre los OA centrados en el átomo  $i$  (ecuación 2-14). Los elementos extradiagonales  $P_{ij}$  están relacionados con la población de los recubrimientos correspondientes a los OA  $\phi_i$  y  $\phi_j$ , y se conocen como órdenes de enlace entre los mismos. La suma sobre todos los OA de un par de átomos da el orden de enlace entre estos átomos.

Indicando en el análisis detallado de los parámetros de Mulliken, aunque se comentará brevemente algunos de sus inconvenientes.

El método reproduce adecuadamente las características enlazantes, antienlazantes o no enlazantes de los OM pero como su fundamento físico no tiene en cuenta conceptos como el de par electrónico, los resultados son generalmente números no nulos y fraccionarios.

Los resultados pueden relacionarse con conceptos clásicos y de química, como por ejemplo el de valencia. Por esta razón, en el análisis poblacional que siguiendo la idea de Mulliken introducen definiciones de cantidades habituales en química.

Si se tiene una base de OA ortonormal, como en el caso de los métodos aquí utilizados, es fácilmente demostrado que la matriz densidad es igual a dos veces

la matriz de población. Si se tiene una base de OA ortonormal, como en el caso de los métodos aquí utilizados, es fácilmente demostrado que la matriz densidad es igual a dos veces

química.<sup>74</sup> Si se tiene una base de OA ortonormal, como en el caso de los métodos aquí utilizados, es fácilmente demostrado que la matriz densidad es igual a dos veces

el caso de los métodos aquí utilizados, es fácilmente demostrado que la matriz densidad es igual a dos veces

que la matriz de población. Si se tiene una base de OA ortonormal, como en el caso de los métodos aquí utilizados, es fácilmente demostrado que la matriz densidad es igual a dos veces

De esta propiedad (idempotencia) se sigue que el cuadrado de P es dos veces la traza de P, es decir el número de electrones de valencia N. Puede definirse que tenga en cuenta los electrones que ocupan

entre los átomos A y B como:

$$\sum_A \sum_B P_{AB} = N \quad (2-35)$$

Los electrones que se encuentran en el átomo A serían 1/2 de N. El grado de un átomo se define como el número de pares de electrones que tiene en común con otros átomos:

$$\sum_{B \neq A} P_{AB} \quad (2-36)$$

De esta definición surge que la suma de todos los grados de los átomos de la molécula es igual al número total de pares de electrones de la molécula. Un grado de enlace unitario equivale a un enlace covalente simple (ie, de dos electrones).

### OPTIMIZACION DE GEOMETRIA

Los métodos que se han discutido descansan en la aplicación de la ecuación de Schrödinger, una de las bases de Hartree-Fock, que obtienen la energía correspondiente a una geometría determinada fija, que habitualmente constituye la entrada de datos para los cálculos. Para definir estas coordenadas se pueden utilizar dos criterios: utilizar datos experimentales o utilizar cálculos IR. Muchas veces pueden encontrarse en las tablas, emplear valores de longitudes y

43 opuestas por

a pendiente

energía

25

forma

nivel

iones involu-

2

coincidir con

pequeños átomos por

is engor ya que las dimen-

átomo al triple

Antesmente algoritmos muy efie-

encuentran un

expa. estándar, que

aleja verdate mínimo

un expan-

energía coordenar

fuente máximo

recurrentes a

12 (matriz las

energía con

~ ififica-

act Mu agh gent, 77

(177) 20 demos-

en

70 de

157

1900

1900

1900

1900

1900 1900 1900 1900 1900 1900 1900 1900

1900

1900

1900

1900

1900



el primero), y no es una variable independiente para la optimización. Obviamente, este parámetro se modifica como función de los otros enlaces del ciclo, pero se pierde la posibilidad de mantenerlo fijo si se desea (salvo que se haga lo mismo con todos los restantes enlaces del anillo) y lo que resulta más grave, en algunos casos el valor surgido de la optimización indirecta, en casos de compuestos simétricos, difiere del correspondiente a la unión variable con la que debería coincidir. Uno de los artificios previstos en los programas permite evitar este inconveniente: es posible introducir átomos ficticios ("dummies") para auxiliar a la definición de la geometría. Estos no intervienen en los cálculos SCF pero sí en la optimización de la geometría a través de sus respectivas variables. En todos los cálculos presentados que incluyen ciclos se empleó un sistema de "dummies", en forma de L, uno de cuyos extremos se ubicó originalmente en el centro del anillo, la unión con el segundo elemento es perpendicular al plano original, y el tercer elemento perpendicular a los primeros, tal como se ilustra para benceno en la figura 2-1.

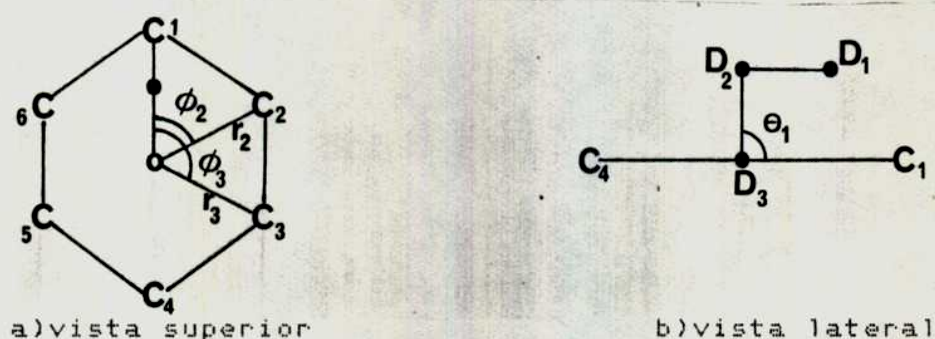


Figura 2-1

La definición de la geometría se inicia por este tercer "dummie" (D1), luego el segundo (D2) y el del centro del anillo (D3) sucesivamente, y ya el primer átomo del ciclo (C1), cuarto

distancia

y  $2\phi$ , tal

ángulo

adición

átomo

y del

ángulo  $\theta$ ). Todo

coordenadas esféricas

eje X determinan

utilizó el análisis

de en cuanto a los

si sufre de

$\phi$   $\phi$

## CALCULOS TEORICOS

En primer lugar se eligieron sustratos simples: fluorbenceno (17), 5 y 4-nitrofluorobenceno (18). Se probaron tres criterios para definir las variables a optimizar: 1) mantener fijas e iguales a los valores estándar,<sup>19</sup> las uniones y ángulos correspondientes a la mitad del anillo más alejada de C1 (figura 2-2);

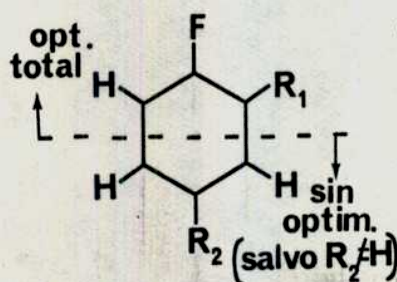


Figura 2-2

2) optimización de todas las distancias y ángulos pero manteniendo al anillo y todos los átomos directamente unidos al mismo (correspondiente a fijar  $\theta = 90^\circ$  para todos esos núcleos); 3) optimización total. El último método no requiere comentario alguno en cuanto a la validez de su aplicación, la razón de probar los otros se encuentra en el ahorro considerable de tiempo de máquina que implican (aproximadamente tres ciclos SCF por variable), y se hizo con vistas a futuras aplicaciones de los métodos en estudios comparativos de series largas de compuestos. El fundamento del primer sistema es suponer que el reemplazo de hidrógenos por otros sustituyentes en el anillo bencénico no altera significativamente su geometría, en particular la correspondiente a los átomos más alejados. El segundo sistema se basa en el conocimiento químico de diversos orígenes que se tiene sobre la geometría de los compuestos aromáticos. En todos los

valores estándar

criterios

ejemplos la diferencia de

distintos cálculos

que corresponde

coordenados 1 y

ata 5 kcal/mol, valor

vista químico. Los

los la compuestos se

pequeña dirección de los anillos respecto

todos de enlace, para los

estos métodos presentan longi-

10 Å), mientras que MNDO predice

contaminación de otros mante-

1.41 Å que el mismo predice

primeros métodos coinciden

en 2 grados en el ángulo

fólder respecto del normal de

predice distorsión del

líneos niveles y

los que los

longitudes de enlace C-N

desviación del grupo

5, mientras que



1101

tos en todos los casos. La  
dificultades del  
uniones dobles  $\text{N}=\text{O}$ ,<sup>20</sup> que disminuye  
para este grupo. Desde el punto  
de vista de la estructura MNDO, ya  
violaciones de la coplanaridad en nitro-  
cidos, y el ángulo del sustrato 18 es mucho  
menor que 5. Cuantitativamente ambos valores  
representa una deficiencia para este  
ángulo en la estructura de compuestos de este  
estructura original.<sup>20</sup>

datos obtenidos por cálculo de  
momentos dipolares, y calores de  
optimizaciones totales de geometría.  
variables desde el punto de vista  
de los valores más positivos  
energéticos. Por lo tanto, calculado por  
los conocidos  
energías y También coin-  
ciden con las sustituyentes el que las  
energías de carga más negativa sean las  
y correspondientemente más positivas las  
energías. En todos los compuestos se observa también  
que la energía de carga positiva mayor es el  
que sufre la sustitución nucleofílica  
según los datos de momento

p-nitrochlorobenzene

$\Delta$

comparar

dos

17

i

una muy leve

con

resultados

ando que

nitro

INDO.

asponible, los

mien-

nables. En

que

experimental

APD para

ceranos

ligado movimiento

el  $\beta$  a

ca. Los

más

plodid

difs

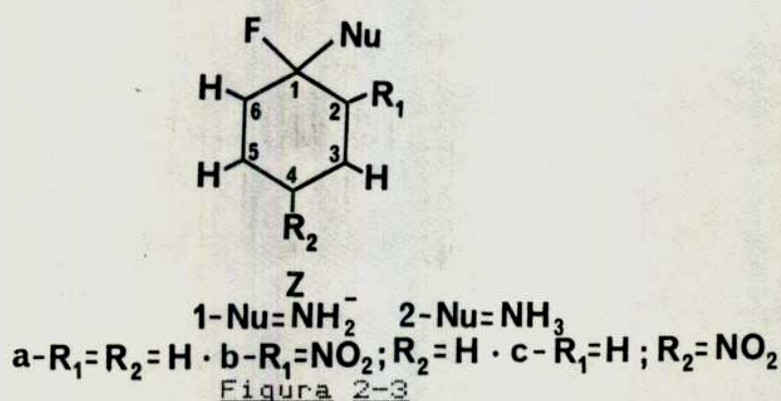


17

2

## COMPLEJOS INTERMEDIARIOS (Z)

Los intermediarios propuestos para las reacciones de SNA representan el punto más relevante del presente estudio teórico. En esta primera parte se describen los resultados producidos por los tres métodos utilizados en el presente trabajo de Tesis, al calcular los complejos que se formarían en una SNA de dos etapas entre los sustratos 17, 5 y 18, y dos nucleófilos nitrogenados: ion amiduro y amoniaco, que actúan como aminas modelo (figura 2-3).



Nuevamente se han probado los tres criterios explicados en la sección anterior para definir las variables a optimizar. En este caso la justificación para adoptar el primer criterio es suponer que el ataque en C1 afectará en mayor medida a la mitad del anillo adyacente al mismo, y mucho menos al resto de la molécula.

Para el segundo se tomó como base las estructuras observadas por difracción de rayos X de complejos de Meisenheimer,<sup>84</sup> que muestran coplanaridad de los carbonos 2 a 6 y los átomos directamente unidos a los mismos. Por lo tanto para el cálculo de complejos se permite que el programa optimice todas las distancias, y todos los ángulos salvo los diez  $\theta$  que definen esta coplanari-





1. 2. 3.

6.

2011

71

— 200 —

cc: cc:dn-

entre

145

es. entre

...antes de los estudiantes de

2. CONCLUSION

1501

De

2011-

and solar-

analogous to

- 00000000 -

6-24-11

de

00 / 04-05

legitimamen-

ficencia

loante

isímen-

rienteas

lopect-

fecto

ejo y

~

plabilidad de

un comporta-

sistemas un

atando con

realiza-

estos la

ya que

permi-

En el caso

activante es

la formación

da a la inter-

iendo una mejor

el acorta-

ción del ángulo

último compon-

esulta de comparar

la sustitución  
 niveles de cálculo  
 iónus  $\text{Cl}^-$   
 strato no susti.  
 del intermedia-  
 CNA es más favorable  
 que forman  
 los primeros  
 $\text{sp}^2$  (sobre todo  
 ángulo al pasar  
 4 grados  
 ángulos que  
 esto del  
 de in  
 Es muy cercano  
 complejos  
 del ángulo entre F  
 notable entre  
 la desviación que  
 En casos  
 recuerda con resultados  
 mientras que el  
 desplazamiento del  
 primeros lo hacen en el  
 puede relacionarse con

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

11120

△



con las densidades de  
 carbonos del anillo (tabla  
 se presenta una repulsión neta de  
 un efecto de atracción  
 permite explicar que el grupo más  
 que el anillo en el proceso de optimi-  
 zas negativas asignadas por MNDO  
 originan en el tratamiento de las  
 electrónica en este método. Como los  
 sensiblemente menores que los  
 otros métodos, y dan cuenta más  
 relación electrónica, la repulsión neta  
 átomo es menor en MNDO. Lo anterior es  
 en los carbonos  $sp^2$  del anillo, en los  
 la alternancia de cargas esperada en  
 carga de la Tabla 2-5 se observan dife-  
 rencias ONDO e INDO. Este último asigna una  
 mayor al F que al nitró, lo que no está de  
 acuerdo con la espera en base a las características de  
 El resultado que se debe a una sobreestimación de la  
 F en la parametrización de Pople, compen-  
 sado por tener en cuenta la correlación de  
 MNDO predice el comportamiento inverso, al  
 que los resultados geométricos para este  
 presenta un paralelismo entre ONDO e INDO  
 MNDO.

densidades de carga de estos  
 adyacentes de que  
 ta que todos coinciden en  
 una carga negativa mayor que  
 Tab resulta lógico desde punto de  
 moléculas neutras,  
 46. La cál. realizados para  
 Me más simples que los  
 este caso concuerda  
 complejos estables, de que la  
 10.0 aumenta al formarse el  
 13.87 En el capítulo  
 resultados de la  
 valores experimentales de la  
 se observa también  
 amento unidos al comparamos  
 resalta una diferencia entre los  
 complejos que están considerando:  
 carbonos en reportan una densi  
 correspondiente a los 4 (o 5)  
 CNDO como presentan un com-  
 también cionado con la mejor  
 ación na parte de MNDO. Esto  
 sustratos correspondientes  
 más de acuerdo con el  
 ra la mayor densidad de carga se

negati

porcentaje de  
gr (10-20 % en el complejo  
los átomos Z1B y Z1C) y una mayor  
todo en el Z1A) y al grupo nitro. Cuando  
cimo, y el mismo  
electrón exceso, con las diferencias  
anteriormente. Comparando compuestos, se  
la cantidad de carga en grupo nitro en para  
MNDO que prácticamente no hace  
aquellas significativas  
cargas respectivas) y si bien es un hecho  
establ que grupo nitro en para  
más efectiva que el mismo en posición  
sustituyente en la molécula este efecto  
importa que en los casos  
estudiarse experimentalmente.

calculados reflejan un aumento de  
aplicar frente a los sustratos, consistente  
grupo polar la molécula y con la  
prevoca aparición de una  
el ml (perpendicular al ciclo).

energético, tal como era esperable y  
sustratos valores absolutos  
como INDO son extremadamente altos y  
ible para compuestos de este número de  
vista relativo tendencias, es útil

comparar el "calor de reacción" para la formación de estos compuestos que puede obtenerse como diferencia entre los calores de formación calculados para los mismos y los correspondientes a sustratos y al anión amiduro, también calculado con optimización total de la geometría. En la Tabla 2-6 se representan los valores obtenidos para estos calores de reacción. Todos los métodos asignan una disminución neta de la energía por formación de complejos, que resulta razonable teniendo en cuenta las condiciones que reproducen los cálculos, es decir especies aisladas, sin estabilización ni por parte de solvente, ni de catión alguno que actúe como contraión. En este caso la mejor distribución de la carga que permite la estructura del complejo es la causa principal de lo observado teniendo en cuenta las energías calculadas para el amiduro.

Tabla 2-6

Calores de reacción para la formación de los complejos Z1

Reacción <sup>b</sup>	CNDO	INDO ;	MNDO
$\underline{17} + \text{NH}_2^- = \text{Z1a}$	-220	-222	-58.8
$\underline{5} + \text{NH}_2^- = \text{Z1b}$	-264	-273	-89.9
$\underline{18} + \text{NH}_2^- = \text{Z1c}$	-263	-270	-95.0

<sup>a</sup> (kcal/mol), <sup>b</sup>  $\Delta H_f(\text{NH}_2^-)$  -123 (CNDO); -45 (INDO), 47.3 (MNDO)

Otra predicción que aparece como esencialmente correcta es el incremento de exotermicidad al pasar del fluorbenceno a los sustratos nitrados. En este aspecto CNDO e INDO predicen una diferencia menor que MNDO en términos relativos, y atribuyen

cambio energético para las reacciones de  
nitro, favoreciendo levemente al complejo orto-  
Contrariamente, MNDO favorece en forma apreciable al  
Esto puede interpretarse en base a la mayor estabi-  
lización dada para los grupos nitro en para en la formación  
Moisenheimer,<sup>88</sup> pero los casos no son estrictamen-  
comparables ya que estos se forman por reacción de anisoles  
con clorados por lo que los grupos unidos al C1 no  
hidrógenos que puedan estabilizar al complejo interactuan-  
grupo en el C2. Esta línea de argumentación con la que  
lance el resultado de los primeros métodos debe  
cuidado pues en estos compuestos aniónicos los  
los deben ser muy poco ácidos, y menos propen-  
tación de puentes fuertes. De hecho los órdenes de  
entre el hidrógeno amínico y el oxígeno del  
al amino son sólo 0.03 y 0.05 por CNDO e INDO,  
ente.

la diferencia de energía entre el isómero para y  
por MNDO (5 kcal/mol) es intermedio entre los  
o para la diferencia entre la estabilización por parte de  
grupos, en base a determinaciones calorimétricas,  
Ta (11.5 kcal/mol)<sup>88</sup> y Fendler et al. (9.5 kcal/mol).<sup>89</sup>  
tior estas determinaciones corresponden a nucleófilo y  
ag distintos de los aquí considerados (ambos grupos O-  
alquilo los trabajos experimentales), el valor calculado es  
may que refuerza la confianza en este procedimiento.  
En la a 2-7 se presentan los órdenes de enlace calcula-



de poblacional APC para los complejos 21. Presentan poblaciones electrónicas fuertemente respecto de las correspondientes a los sustituyentes que sugiere que una estructura de 2,5-complejos a y c, simétricos, y 3,5-ialmente conjugado con el grupo nitro en 2 de O1 son en todos casos covalentes incluso levemente menores que 1 para el método predice un orden de unión muy semejante a los sustituyentes de O1 los tres casos, mientras que de dos niveles el enlace C-F ligeramente formada, correspondiendo las INDO. densidad electrónica en las el nitrógeno nitro aumenta proporción para los tres métodos si se comparando el incremento calculado por MNDO que de los dos. En las uniones N=O las los sustratos son poco significativas. presentan valores idénticos para cada método en los cálculos.

La tabla 2-7 corresponden a optimizaciones casi exactamente a la optimización realizada de mantener el anillo, excepto el O1. Los valores correspondientes a la optimización difieren mucho de los presentes para otros dos casos. Aún para el caso general son análogas a pesar de

las diferencias en valores absolutos. En particular, el análisis poblacional reproduce la no equivalencia de las uniones 3-4 y 4-5, siendo superior al puramente geométrico que está limitado en este caso particular por la elección de las variables a optimizar.

#### ANALISIS DE OTRA POSIBLE REACCION DE LOS REACTIVOS

Siendo el anión amiduro una base fuerte además de ser un buen nucleófilo, interesa investigar si los métodos predicen como más favorable el ataque nucleofílico en C1 o la abstracción de un protón del anillo. Para ésto se compararon los calores de formación de los complejos ya descriptos con la suma de los valores correspondientes a los aniones formados por pérdida de un protón en las distintas posiciones del anillo y el correspondiente al amoníaco (ec. 2-37). Para fluorbenceno se calcularon los tres isómeros posibles por los tres métodos y en el caso de los sustratos nitrados se calcularon los isómeros posibles por CNDO. En la tabla 2-8 se presentan los resultados obtenidos; por compara-



Tabla 2-8

Calores de reacción <sup>a</sup> calculados para la abstracción de un protón

Posición del hidrógeno	Fluorbenceno			2-nitrofluorbenceno		4-nitrofluorbenceno	
	CNDO	INDO	MNDO	CNDO		CNDO	
2	-40	-34	-23.5	--		-64	
6	-40	-34	-23.5	-64		-64	
3	-35	-26	-22.4	-67		-67	
5	-35	-26	-22.4	-60		-67	
4	-33	-25	-21.5	-57		--	

<sup>a</sup> (kcal/mol)



En la tabla 2-6 se puede observar que en todos los casos el ataque nucleofílico. El orden de acidez de los ácidos estudiados fue con el esperado, de acuerdo con los efectos inductivo y mesomérico del F y del grupo nitro, y de su posición relativa.

### COMPLEJOS ELECTRICAMENTE NEUTROS

El siguiente en el desarrollo de este modelo fue cambiar el nucleófilo por un compuesto neutro (amoníaco) con lo que se acerca más a la SNA por aminas estudiadas experimentalmente.

Los de estos complejos se encaranaron a partir de los datos conocidos de los complejos aniónicos correspondientes.

Se usaron como punto de partida, modificando la estructura del nucleófilo. Los resultados obtenidos por el método CNDO e INDO por un lado, y MNDO, por el otro, son muy buenos: mientras los primeros permiten obtener resultados similares a los ya descriptos, el cálculo MNDO produjo "caídas" dentro de la computadora. El "complejo" de amoníaco se optimizó a través de la optimización geométrica, a los dos fragmentos se les separaron por una distancia de 5 Å, es decir una interacción mutua muy pequeña, como lo demuestra tanto la energía de interacción obtenida (que es la suma de las correspondientes a cada fragmento separado) como los orbitales moleculares correspondientes a éstos.

Se debe a que el método de optimiza-



ción pasara por alto el complejo, porque éste correspondía a un mínimo relativo de poca profundidad, dentro de la superficie de energía potencial de la reacción, se estudió el problema utilizando la opción de coordenada de reacción del programa MNDO. Estos resultados se discutirán después de analizar los correspondientes a los otros métodos de cálculo.

En la tabla 2-9 se resumen valores obtenidos para los parámetros estructurales de los tres complejos. Salta a la vista una marcada diferencia entre el complejo nitrado en 2 y los otros. Mientras la estructura de aquél es muy semejante a la del complejo aniónico correspondiente, la de éstos presenta marcadas diferencias: las uniones C1-F son mucho más cortas, y las C1-N más largas; el ángulo entre dichas uniones es menor (cercano a  $90^\circ$ ) y el ángulo del C1 con el resto del anillo bastante mayor (cercano al correspondiente a un carbono  $sp^2$ ); los enlaces que forman estos ángulos son bastante más próximos a los valores de los respectivos sustratos; el alejamiento del C1 del plano del anillo es en sentido opuesto (en la dirección del grupo amino). Un análisis más detallado de la estructura del complejo nitrado en 2 indica que el resultado de la optimización geométrica realizada es un isómero del compuesto que se intentó calcular. Su estructura es la que puede verse en la figura 2-4

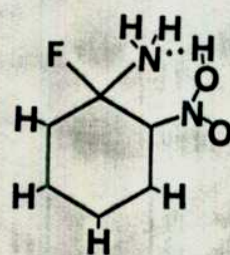


Figura 2-4

obtiene en la optimización  
dos en expuestos con anterioridad  
de variables. Corresponde a la especie  
al grupo y unida por puente  
distancia O es 1.004 y 1.108 por ONDO e INDO  
y se acerca a la normal en uniones covalentes  
mientras que la distancia entre el mismo  
hidrógeno es más que 20 % larga que las  
hidrógenos unidos éste. El ángulo  
y este último con el resto de la  
unidamente  $106^\circ$ , es decir próxima al  
molécula de agua.

Mantiene unido levemente al amino,  
faca que pueden obtenerse para  
ONDO, con el N es un  
unido el oxígeno, y para INDO es poco  
2 (2). Este tipo estructuras ya había  
explicar importancia que  
grupo en posición 2 en reacciones  
solventes poco polar Una interpretación  
es la de puentes de  
un medio mucho menos polar que los  
de RNA, sería relación llevada a  
la dar lugar fenómeno observado en  
impedimento para el cálculo del verdadero  
(ZD), repetir esto manteniendo las



$\angle A'$  (igual al  
 los obtenidos  
 puede geometría es  
 nido pa  $120^\circ$  y la de los  
 tabla 2-9. características ya  
 los nortos a aniónicos están  
 ya la tendencia que tienen a  
 grupos amonio y que provoca  
 del O1 del plano del anillo en el  
 complejos aniónicos.  
 de cálculo concentra una marcada  
 mayor los ángulos entre los  
 anillo  $120^\circ$  predice mayores en  
 $120^\circ$  como para se observa distor-  
 de ser plano para favorecer el  
 nucleófilo y el consecuente puente  
 comunes de complejos provenientes de  
 anillo poco distorsionado  
 carbono 1 en una conforma-  
 ción  $sp^2$  con el nucleófilo más  
 correspondiente con el  
 ángulo del unos  $120^\circ$ ; d) separación  
 del an acercando el grupo amonio al  
 conformación preferida por este último  
 respecto La otra conformación  
 sería H y podría esperarse una

Δ

coulombica, en este caso ambos métodos reproducen de tipo estérico.

Se reproducen valores de densidad de carga, calibrados de formación de los cuatro compuestos los momentos dipolares de estos complejos. Se observa que es mayor el correspondiente al sustituido y menor en los otros casos. Al analizar las densidades de carga y adicional en el complejo sobre las componentes dipolares mientras que en los derivados de incremento de la componente perpendicular. En los nitrados este efecto está solapado por la densidad de carga sobre el sustituido. La compensación entre grupos de carga opuesta provoca una importante disminución de las densidades en el plano del anillo. Entre los derivados Z22 es el que presenta un momento dipolar mayor por la transferencia parcial de carga que implica la migración del protón. En los derivados de carga de los complejos simétricos existen acciones de resonancia. Los carbonos 2 y 6 poseen la mayor parte de la carga, que es mayor en Z22.

Los nitrados presentan una distribución de densidad de carga excepto en los grupos involucrados en la

más interesante, es, sin duda, la parte



La reacción se ve la estabilización para distintos factores que se han grupo nitro en para un grupo nitro en disminución de energía de 33 ó 26 kcal/mol para a las 2 kcal/mol ambos métodos 20. Los  $\Delta G$  en exceso sobre 18 (tabla 2-2) representan corresponden al puente hidrógeno formado por la migración del protón amf- representa una energía adicional de 22 ó 15. Cuantitativamente estos valores resultan diferencias que los métodos predicen 17, 18, 16 ó 9 kcal/mol, que debería ser la estabilización por efecto del puente, de de ONA. Otra parte si se de diferencias energéticas el calor de amoniaco (-294 ó -227 kcal/mol), se como "calores de reacción" negativos, es estables que los reactivos, lo que no está idad experimental de detectar aquellos los mismos métodos las anilinas espe- estas reacciones y fluoruro de hidrógeno, de reacción totales, estos resultan correctamente al sentido espontáneo de ntemente ambos métodos subestiman la existir en el complejo un enlace más que efectos aparece como más estable. Las dife- encuentran entre 50 y 125 kcal/mol,



1.5, algo de calones de

importantes en términos absolutos

1 errores comunes en estos métodos.

de deslocalización se pone de

datos de enlace que surgen del análisis

plazas (tabla 2 12) con los correspondientes

(tabla 2 3).

electrónica de las distintas uniones del

oxinatos (la máxima diferencia

nitro) pasan a ser muy distintas. Las

a 1 (1.00 para el complejo Z2b)

otras superan largamente el valor 1.4,

américos, acercándose a valores olefini-

7 loverente más iónico, mientras la

formada apenas supera la mitad de la

lovalente simple, salvo para los

y 22a 1 caso del compuesto Z2d, dicho valor es

2 niento a los nitros, mientras que

variación observada al formarse Z2c (leve

e igual disminución en los N-O), en el

análisis es muy notable con fuertes incrementos en

N-O más alejado del nucleófi-

disminución del otro enlace, correspon-

puento. La transferencia del

cual Z2d presenta un comporta-

11 enlaces N-H, comentado en

la densidad electrónica que

que la

Los restantes

respondientes a

## MINIMIZACION DE COORDENADA DE REACCION

Esta parte del trabajo es realizar un  
la superficie de energía potencial de la  
y los tres sustratos que se están consi-  
el comportamiento de aquella al acercarse  
de cada sustrato. Para ello se utilizó  
la reacción del programa MNDO que permite  
con arbitrarias una variable geométrica (en  
los átomos mencionados) y optimizar  
sistema en cada paso. Este proceso  
automática, fijando en cada punto como  
respondiente al cálculo anterior (o  
dos) con el nuevo valor de la coorde-  
nada.  
Como se limitó el número de variables  
número de átomos hace que el cálculo consu-  
ma una gran cantidad de tiempo de máquina. Se emplearon los  
mencionados: medio anillo fijo, y  
la coplanaridad. La distancia C1-N se fijó  
en 2.0 Å, se disminuyó en forma abrupta a 3 y luego  
el programa eligiera a través de los dos  
con la definición de la posición del N, la  
Para el punto más alejado se ubicó el  
perpendicular al plano que contiene al sus-  
el par de electrones no enlazantes apuntando  
(Fig. 2-5).  
Separación de 2 Å la distancia se disminuyó

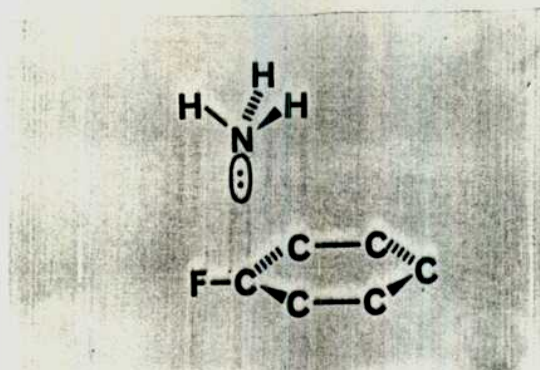


Figura 2-5

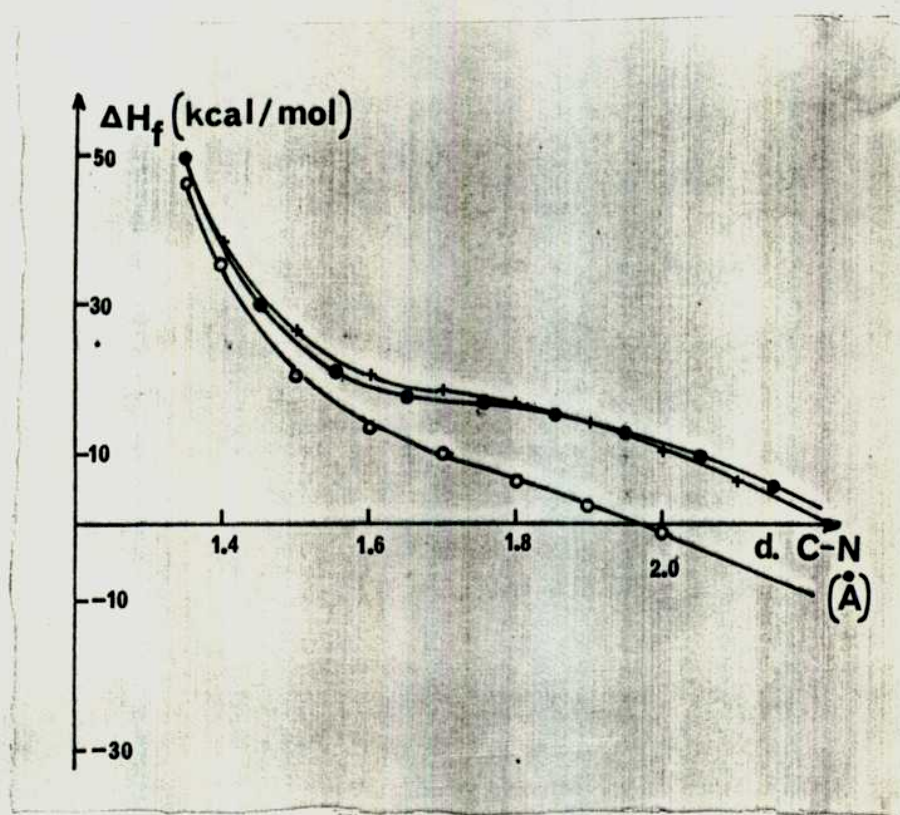


Figura 2-6 Calor de formación calculado en función de la distancia, C1-N. (○) sustrato 17; (●) sustrato 5; (+) sustrato 18.

0.1 Å, hasta 1.6 Å, y de 0.05 Å hasta 1.6 Å, que las normales de unión. Se intentó encontrar fundamentalmente la zona donde se forman los complejos aniónicos (usando complejos por CNDO o INDO). La zona entre 1 y 2 Å de las curvas calor de  $\Delta H$  vs distancia C1-N, responden a funciones de onda que presentan un mínimo local alguno, y son divergentes de la energía a distancias menores. La pendiente cerca de 1.5 Å es alta (más de 50 kcal/mol) que a distancias un poco mayores, entre 1.7 y 2.0 Å la zona es más suave y realizando un análisis más cuidadoso es posible apreciar una inflexión. Este comportamiento es más marcado para los dos sustratos nitrados y para la estructura que va a dar lugar a la reacción en presencia de efectos estabilizantes que en el caso estudiado).

Se intentó aumentar la nucleofilicidad del atacante dimetilamina en los cálculos. Las curvas de energía vs distancia a fluorbenzono se presentan en la figura 1. En esta se obtuvo el mínimo local buscado. Se intentó una alternativa de acercamiento, analizando si una interacción de un hidrógeno con el flúor podía favorecer la unión C-N. Se ubicó inicialmente una de las normales del aniónico paralela a la C1-F del sustrato, de modo de minimizar las distancias C1-N y F-H. En el primer acercamiento el método volvió al hidrógeno hacia

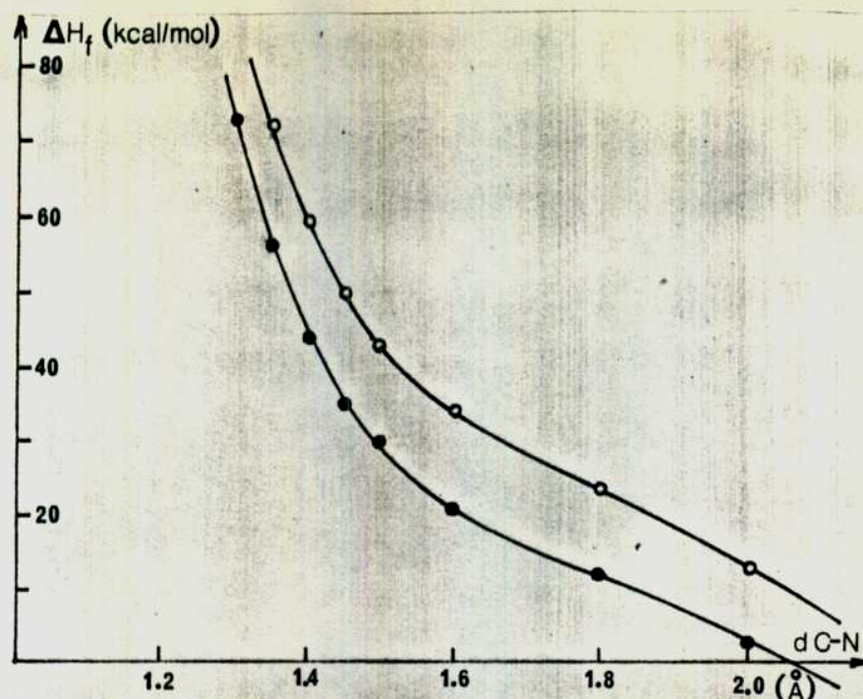


Figura 2-7 Ataque de aminas a fluorbenceno. (●) metilamina; (○) dimetilamina.

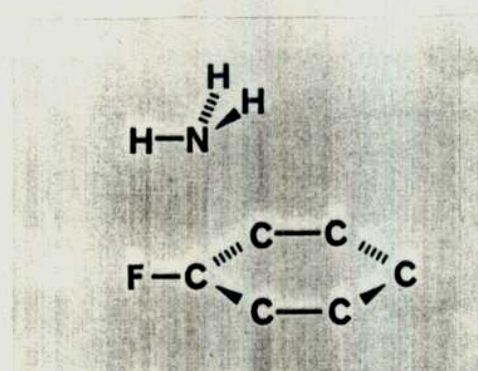


Figura 2-8

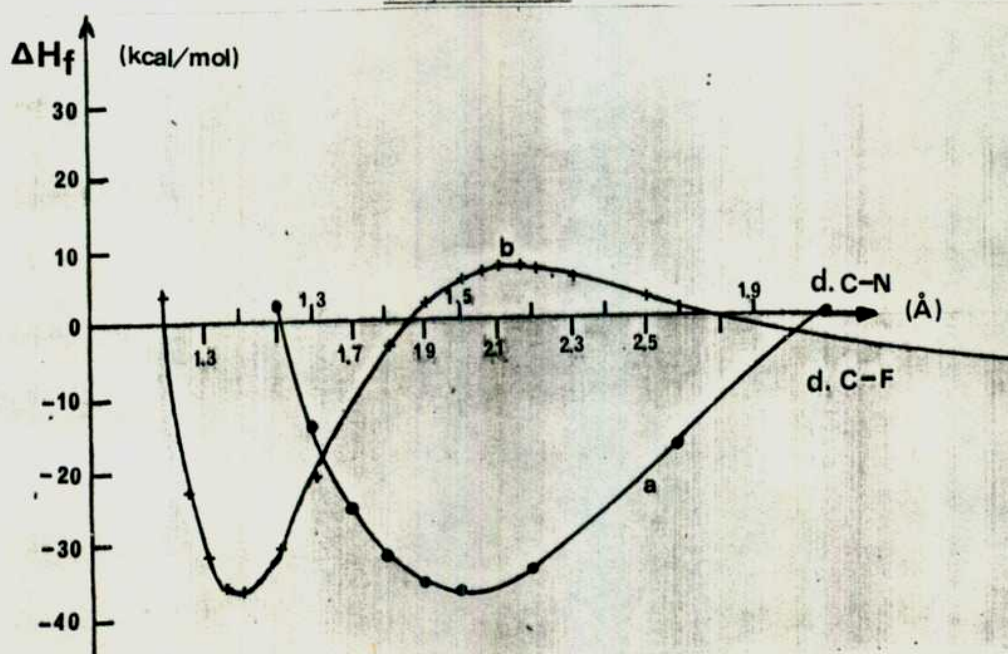


Figura 2-9 (●) ataque de amido a fluorbenceno; (+) perda de fluoreto para formar anilina.



sustrato) repitiendo a partir de allí el  
la primera coordenada de reacción probada

comparación, en la figura 2-9 se muestra la  
reacción obtenida para el acercamiento de amido a  
Puede verse el mínimo absoluto correspondiente al

En el mismo gráfico se representa la  
que acompaña el alejamiento del fluoruro,  
productos. Esta tiene la particularidad de  
mínimo, de menor profundidad que el del  
distancia de 3.8 Å. No existe en este punto unión

fluoruro y la anilina, ni transferencia de  
estabilización es asignable enteramente a  
electrostáticas ion-dipolo. El máximo que separa  
encuentra a 2.14 Å y puede relacionarse con el  
para este paso de la sustitución, aunque

pa para la forma estricta es necesario un examen más  
la superficie de energía potencial en esta sec-  
realizado pues excedía los alcances de esta

#### CALCULO DE COMPUESTOS CON BROMO

En la posibilidad de extender el modelo a compues-  
contiene elementos más pesados, los resultados prelimi-  
n muy alentadores, y no se profundizó en dicho  
cálculo de los sustratos fluorados con bromo

posición 2 ó 4 y luego los complejos respectivamente como nucleófilo de prueba. La característica de los resultados fue en todos los casos una importante sobre el bromo (del orden de 0.6 polaridad del enlace entre éste y el anillo esperada por las características atractoras de este sustituyente. El momento dipolar que se obtiene para el bromofluorobenceno es muy alto, 4.20 D, mucho mayor que el calculado para el sustrato 17 (tabla 2-2), cuando los momentos dipolares publicados van desde 0.22 D<sup>82c</sup> hasta 0.35 D<sup>81</sup> que es un tercio del experimental para el sustrato 17.

El grupo en para- no pudo ser calculado pues se provocaba una salida fallida del algoritmo de la geometría de entrada que se hubiera probado y con densidades de carga positiva en el bromo de 0.5 unidades de electrón. Desde el punto de vista energético el complejo que pudo calcularse presenta como en los otros un valor de reacción negativo, y su valor absoluto correspondiente al sustrato no sustituido. Es lógico de acuerdo con lo esperado para este sustrato que no se trata de un nucleófilo voluminoso ni muy impedido, como en la reacción de 3 con piperidina en el primer capítulo. Resulta evidente que la versión de CNDO utilizada no reproduce las propiedades del bromo en este tipo de complejos. Basado en los resultados obtenidos con este método

sustituyente no se intentó profundizar en este

### CONCLUSIONES

todos de esta primera parte del desarrollo del  
del complejo intermediario son superiores para  
por los dos métodos utilizados. Dada la simplicidad  
de los modelos elegidos inicialmente, toda discusión debe  
considerar consideraciones cualitativas, y requiere para su con-  
frontación con propiedades experimentales  
a ser concluyente. Esta comparación se presenta en el  
apéndice, donde se contrastan predicciones del cálculo  
MNDO con las publicadas en la literatura. Para realizarlos se  
usaron complejos de Meisenheimer, que constituyen las  
estructuras más estrechamente relacionadas con los interme-  
dios y el hecho dieron lugar a la postulación de las estruc-  
turas. Hasta aquí es posible marcar las diferencias  
entre los cálculos de Pople y el MNDO para este problema particu-  
lar. Los primeros sobrestiman la formación de uniones, por lo  
que el resultado cualitativamente erróneo de predecir una  
mayor para los complejos Z2 que la suma de los reac-  
tivos. En este caso es lícito proponer, como en el caso de los  
complejos Z1, que en las condiciones de fase gaseosa simuladas la  
inestabilidad de uno de los reactivos aislado pueda disminuir por  
la formación del intermediario, pues se trata de moléculas perfectas  
bajo estas condiciones. El resultado del MNDO, si

El sentido de inhibir el cálculo de estos términos, es consistente con el hecho de que las reacciones hayan sido observadas experimentalmente en fase gaseosa.

El término de la elevada estabilidad predicha por los métodos MINDO puede encontrarse analizando las contribuciones monoatómicas (ecuaciones 2-17 y 2-18) para el complejo y el ejemplo en el cálculo INDO para el complejo Zia la contribución al término C1-N es de -0.71 en unidades atómicas.

El término estabilizante corresponde a aproximadamente -0.57 y está muy lejos de ser compensado por la disminución absoluta del término correspondiente a C1-F (0.073) por la aparición de términos repulsivos grandes (el mayor correspondiente a F-F y vale 0.032). Tampoco resulta significativa la suma de términos biatómicos correspondientes a los átomos del anillo que en total corresponde a 0.17 ua. Los términos monoatómicos tampoco resultan muy afectados respecto a los reactivos.

Esto pone en el signo de los calores de reacción desvirtuada la medida la credibilidad de los resultados pues puede inducir a interpretaciones cualitativas erróneas, más allá de la conocida falencia de estos métodos para reproducir los datos experimentales cuantitativamente bien.

De los problemas apuntados puede rescatarse en favor de los primeros métodos el reconocimiento de la importancia que tiene un grupo nitro en posición orto-, reconocida en SNA como se puede ver en el primer capítulo. El isómero que surge de la opti-

geométrica fue alguna vez propuesto para explicar el comportamiento de 2,4-dinitroclorobenceno con aminas secundarias benzénicas, lo que concuerda con el hecho de que los dos únicos tipo Meisenheimer electrónicamente neutros que han detectados estén protonados en un grupo nitro y no en el

En términos relativos, la tendencia a una mayor estabilidad complejos aniónicos frente a los neutros, y de los nitro-sustituidos, también son correctamente reproducidos métodos sencillos. En el último caso también resulta el comportamiento del MNDO al reconocer la mayor eficacia estabilizadora del sustituyente en posición para en un complejo aniónico. En cuanto a los complejos neutros las características geométricas predichas por CNDO e INDO parecen razonables, pues se encuentran más cercanas a las de los sustratos que las de los complejos cargados, reteniendo un mayor grado de aromaticidad y demostrando una nueva unión en un más primitivo de formación.

Resultados generales de este capítulo son promisorios por Permiten disponer de un modelo, basado en la estos complejos no observables, y a partir de éste como los correspondientes a densidades electrónicas, que pueden colaborar en el esclarecimiento de los mecanismos de descomposición de estas especies. En el capítulo siguiente se confrontan datos teóricos con datos experimentales para luego aplicar el modelo a problemas concretos, que resultan aplicar por consideraciones clásicas.

10-20-2020

2020 A

10-20-2020

10-20-2020

10-20-2020

10-20-2020

10-20-2020

11. 10. 1981

12. 10. 1981

13. 10. 1981

14. 10. 1981

15. 10. 1981

16. 10. 1981

17. 10. 1981

18. 10. 1981

19. 10. 1981

.....

..... 22

..... Rev

Chem. 5. 22, 191

.....

.....

..... Organomet...

..... 215

.....



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Page 58

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Then

\_\_\_\_\_

Winley y R. D.

22

\_\_\_\_\_

22

Wm. S. Dalton,

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

100

100

\_\_\_\_\_

100

\_\_\_\_\_

100

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





## INTRODUCCION

Los complejos de Meisenheimer o de Jackson-Meisenheimer han interesado a los químicos desde el siglo pasado. Se ha descrito la formación de compuestos fuertemente coloreados en las reacciones entre sustratos aromáticos y bases, tales como: m-dinitrobenceno en acetona con solución, alcohólica de base,<sup>1</sup> 1,3,5-trinitrobenceno (TNE) con hidróxido de potasio en etanol<sup>2</sup> (obteniéndose en este caso cristales de los mismos); etc.. En 1900 Jackson y Gazzolo<sup>3</sup> postularon por primera vez la estructura quinoidea de la figura 3-1 para justificar la intensa coloración del producto de la reacción entre 2,4,6-trinitroanisol (TNA) y metóxido de potasio.

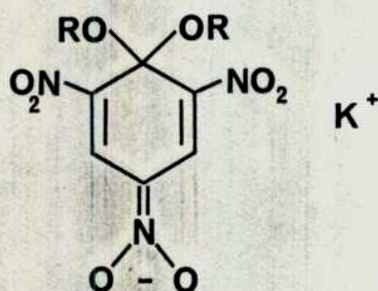


Figura 3-1

Dos años más tarde Meisenheimer<sup>4</sup> obtuvo la primera evidencia química importante en favor de dicha estructura, al obtener compuestos idénticos haciendo reaccionar TNA con etóxido de potasio y 2,4,6-trinitrofenetol (TNF) con metóxido de potasio.

El interés en estas especies se vio fuertemente incrementado a partir de la postulación, por parte de

grupos SRA

grupos elegidos en

es unido de su ve-

ec

tema

estructura

cine

que se

complicado

SRA, en virtud

que se pudo

EN 3A

EN 3A

EN 3A

EN 3A

EN 3A

EN 3A

EN 3A

EN 3A

EN 3A



heimer) pero están cinéticamente favorecidos formándose antes que éstos. No existen evidencias concretas acerca del mecanismo por el cual se transforman en los más estables de Meisenheimer, no habiendo acuerdo acerca de si se trata de un proceso intramolecular o a través del sustrato original. También se ha propuesto la formación de un dianión por ataque de una segunda molécula de nucleófilo al complejo (1,3) en posición 1, para justificar la catálisis por el ion metóxido en la transformación entre el complejo (1,3) y el (1,1) correspondientes a TNA.<sup>13</sup>

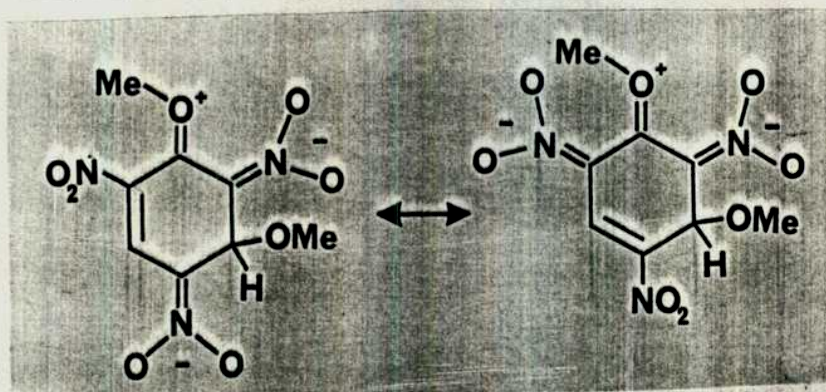


Figura 3-2

La preferencia cinética por el complejo de Servis es objeto de distintas interpretaciones. Bernasconi estima que se debe a la contribución del o-metilo del anisel a la delocalización de la carga (figura 3-2).<sup>14</sup> Otros autores opinan que la formación de ambos complejos es independiente, aunque esta propuesta no ha tenido mucho eco.<sup>15</sup> Otra interpretación asigna al estado de transición para formar el complejo (1,1) mayor impedimento estérico que el correspondiente al (1,3),<sup>16</sup> pero fue criticada pues es difícil visualizar este hecho; máxime teniendo en cuenta que uno de los motivos de la mayor estabilidad termodinámica de los complejos es la disminución de la compresión estérica al salir el grupo o-metilo del plano del anillo, permitiendo una ma-

por rayos

que cantidades de

mediendo su trans-

de

de los complejos mencionados

entonces, entre

de los, corres-

los grupos indicados en

n-

de las, a través

de por

grupo mencionado, 27

de n°

sobre el

SECRET

13

π

pe

Das

esta es-

de

única

gubernos como el

única al

Atmósfera de los

todo

metros

en

con ello se

8 2

espec-

surprende

allos

cuantos tipo

$\pi$

$\sigma$   $\pi$  justamente en

$\pi$

con  $\sigma$ ,

$\sigma$

bien para las

aceptable,

es

distintos

simetria



### METODOS EMPLEADOS

En el presente capítulo se han elegido dos complejos  $\sigma$ -a-  
niónicos de tipo Meisenheimer, para contrastar los resultados  
del cálculo MNDO con propiedades medidas experimentalmente. Los  
compuestos calculados son 1,1-dimetoxi-2,4,6-trinitro-ciclohe-  
xadienato (Z3a) y 1,1-difluor-2,4,6-trinitro-ciclohexadienato  
(Z3b) (figura 3-3)

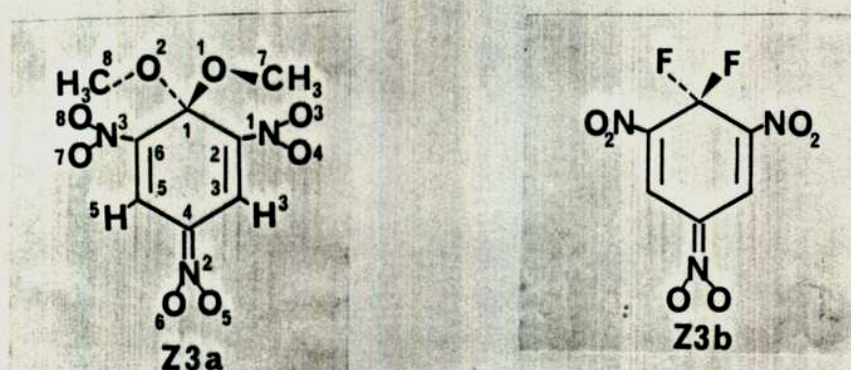


Figura 3-3

El primero es muy estable, y es uno de los complejos cono-  
cidos más estudiados, mientras que el segundo, que sólo ha sido  
detectado espectroscópicamente, presenta la singularidad de ser  
el único informado en la literatura en el que los sustituyentes  
del C1 son halógenos, y por lo tanto es el más relacionado con  
el tipo de sustratos empleados en el presente trabajo de Tesis.

Además de estos complejos se efectuaron también los cálculos  
correspondientes a los respectivos sustratos: TNA y fluoruro de

on de

practicar

especies 30

para el e

a valores

29,30  
100

anillo, y se atribuyo

on de

30

calcular con-

de tamaño

2

1000

1

1000

1000

0

0

1000

0

0





plus

elles p<sub>1</sub>

considérant que cette forme se

que elle

même valeurs nor-

se s un élect

π

de un carbone

entre

o

o

prédit correctement que

siuecio

siuecio

computar los valores

de los que el

t tenerlos

tenerse en cuenta que el

acomodado

de geometría

los pequeños, y no

los a los

diversos y su longitud de

desde unión 0



33

2

enxeno senuestia que reem-

$\delta$

ppa

$\delta$

tergi en el anillo para la transfor-

y solamente 0.480

0.80

es en la tabla 6-0 se pre-

$\delta$

única con-

$\pi$

simples los 23a y TNA la

que confirma simetría

rimos una

es del orden de 1.1

$\Delta\delta$

$\Delta$

$\delta$

hibridizació

2

parelen los carbonos

la observada entre TNA

element de ampliació.

score los

y positivas en

completo no se

3 AMM, por

conocido de que las

en

de habitualmente por

don la

antes En la tabla

de los hidro

mayor para

dispuestos justa-

2011 debido

simé

on se utilizaran

ción de

formación

medido en una mezcla

o kcal/mol La

mente, que es acepta-

712



óxido,

$\Delta n$  sensible-

formar puentes de hidró-

limite seri

limite

nuo

$\Delta$

mitad, de

sible producir la reac-

on

concluir que los resultados

complejo 230

previ-

in del

uniones dobles  $N=O$ , cons-

e me

preponderantes del capi

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Rev. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Beletskaya,

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1941

Stegel,

1-  
Chem Soc Berlin

9

5.

Chem Soc Berlin  
1941

H. Ehrlich, 5

High. 504

High. 504

High

High. 504

High. 504

High. 504

Am



100-1000

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

11/11/2023

11/11/2023

11/11/2023

o

A menor que

los dos por

de

propiedades

natural de los ch

reben signific

libres fuertemente

π

primera



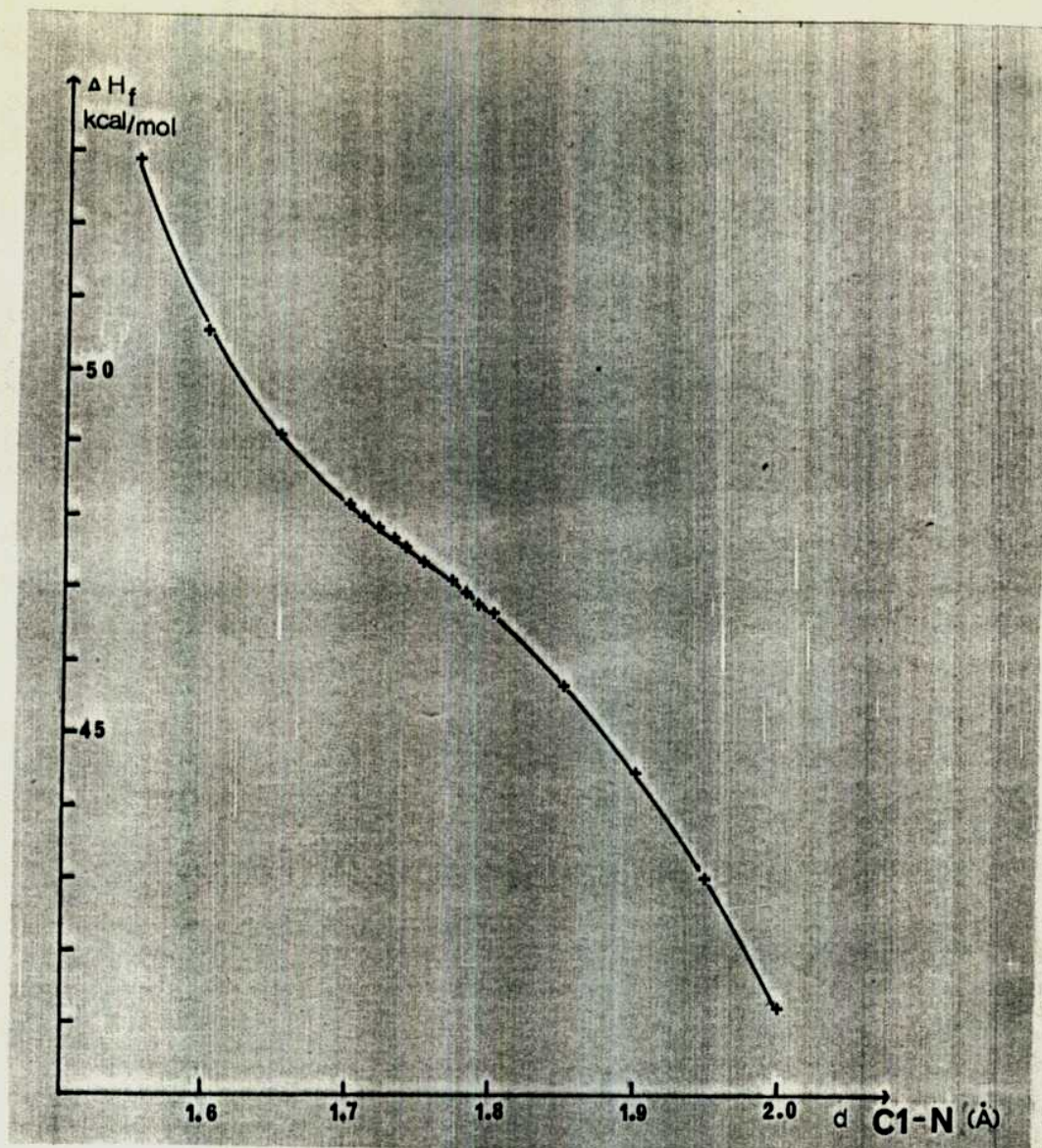
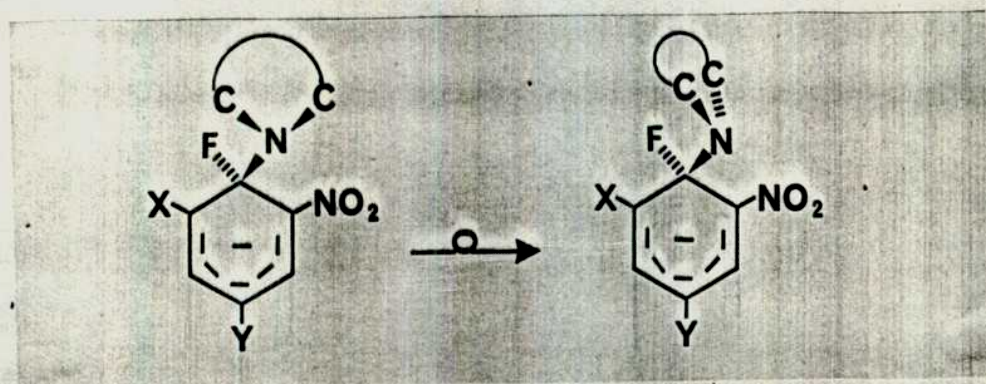


Figura 4-1 Calor de formación en función de la distancia C1-N para el ataque de DMA al sustrato 2.



Geometria de prueba      Geometria optimizada

Figura 4-2

desarrollo

una línea

la investi-

capo

ambiente

o

en pesos

o

exacta

e

curva de agreg-

culas de

o

e.

horas de

las

estabi-

aunque muy

de que exriones calculadas

-

calcularon entonces

in de la

unión, acuerdo

del

tritos figura

Page 1

Page 2

Page 3

Page 4

Page 5

completar

el grupo metilico en

de amino-

en origen. Es

as

ing

anterior que tienen

en el

los rápidamente

del establecimiento

roles como

verificar sectores

intermedios

en el campo

oparte



mizar manteniendo la coplanaridad de los carbonos  $sp^2$  del ciclo y la geometría interna de los grupos metilo tanto del nucleófilo, para los anisoles, como de la amina en todos los casos. Para estos grupos se utilizaron distancias y ángulos correspondientes a la dimetilamina totalmente optimizada.

Los complejos fluorados con dimetilamina no difieren en sus características de los ya comentados con Pip. Los provenientes de anisoles presentan ángulos ligeramente menores entre los sustituyentes de C1 ( $106^\circ$  frente a  $109-110^\circ$  de los fluorados), y en el caso del 2,6-dinitrado una diferencia más marcada entre ambos grupos nitro, traducida en una carga neta 30 % mayor en uno de ellos, que exhibe una longitud de enlace con el anillo 0.03 Å más corta y un ángulo de torsión fuera del plano de  $18^\circ$  frente a  $65^\circ$  del restante grupo activante (figura 4-3).

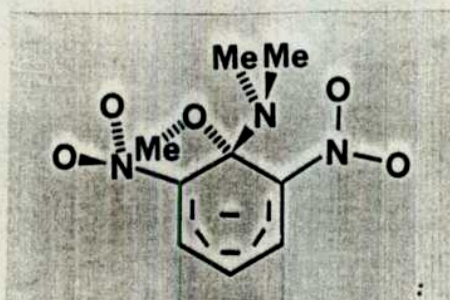


Figura 4-3

A raíz de esta particularidad uno de los grupos nitro presenta características semejantes a las que tendría en posición para, lo que conduce a una mejor estabilización del compuesto que la que puede ofrecer en las conformaciones preferidas por ambos sustituyentes cuando el nucleófilo es flúor. El volumen del grupo metoxilo es responsable de que al menos uno de los sustituyentes vea estéricamente muy dificultoso volcarse fuera del plano en el sentido del nucleófilo tal como

Δ

Δ

Δ<sub>1</sub>

100-100-100-100

100-100-100-100



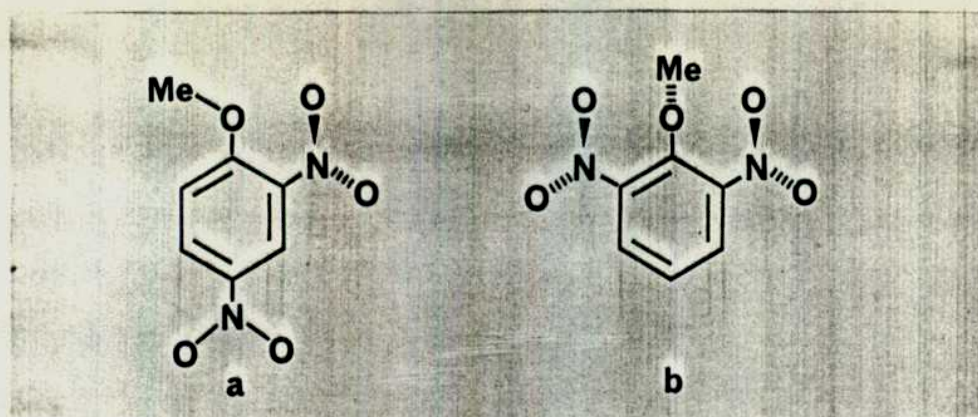


Figura 4-4

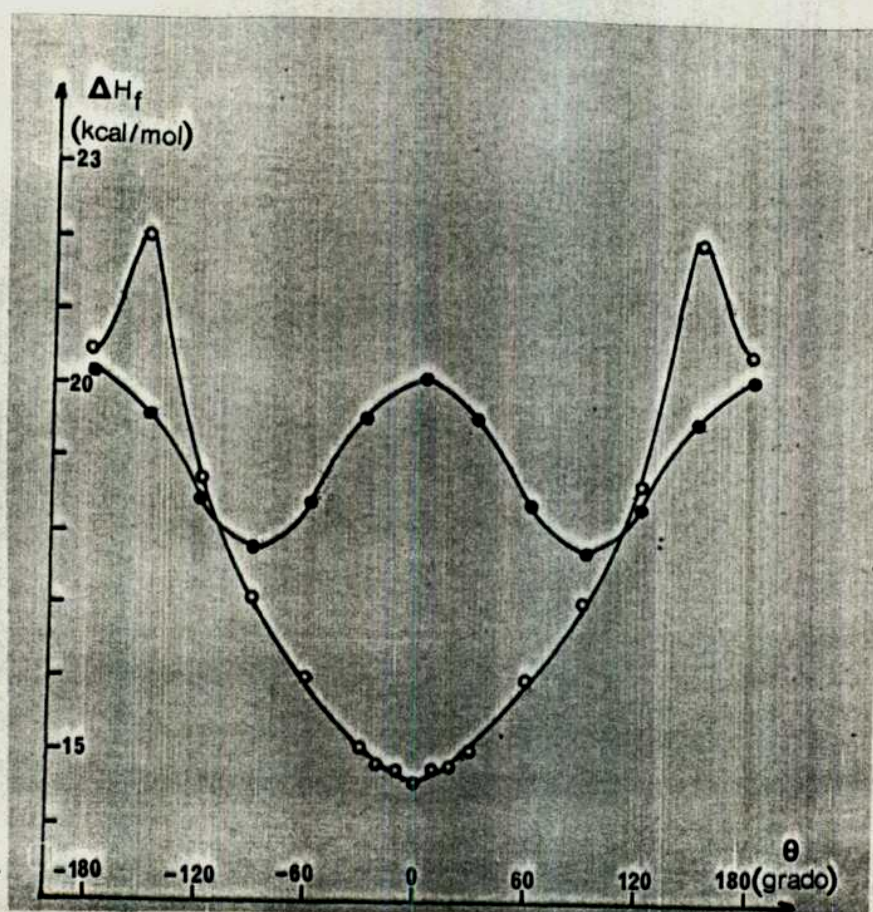


Figura 4-5 Calor de formación en función del ángulo diedro entre el plano del anillo bencénico y el metilo;  
(●) sustrato 19; (○) sustrato 20.

π

trigo copla-

fig

ap<sup>2</sup>

o

4

g. l. a. c. s. i. u. e. r. a. d. e.

1

1

o

in se

in

figura 4-5. La

en

distancias

aplanar perpendicular

totalmente girado fuera

c

que 27 kcal/mol entre

perpendicular Los

entre las posiciones

en 2

e e

segunda una energi

no es compatible

en de la

en

en figura

o

p. orientar la copia

la barrera

p. perpendicular

en

no se

o

esto provee

velocidad

el objeto

perdur-

el 2010 de 1 es 10

suplement por el el

$\pi$

entonces por la carga

rgeno al estar

p. n. A pesar de

normal

cuales

nico sea

sugerida

apitulo.

severos trabajos de Fukui,

eben,

atam

aple. interesa and la

as, la

empleos año

lisis en las

detecta, parti

impedida las densi-



el carbono metílico y los nitrógenos de los grupos nitro. La mayor densidad positiva recae en estos últimos (0.49 electrón en 19; 0.48 y 0.50 o- y p- en 20) pero el acercamiento estaría fuertemente repelido por la carga negativa mayor que presentan los oxígenos de estos mismos sustituyentes (-0.63 electrón en ambos); le siguen en orden decreciente los C1 (0.24 para ambos); los carbonos metílicos (0.21), y por último los carbonos meta a los C1 con densidades de carga del orden de la mitad del C1. Todos estos centros posibles previstos por el cálculo registran antecedentes experimentales directos de ataque nucleofílico. Puede mencionarse la formación de complejos de Meisenheimer (C1), <sup>10</sup> o de Servis (C3 ó C5), <sup>10</sup> S<sub>N</sub>2 (metilo), <sup>11</sup> y la curiosa adición a grupos nitro que informara Bernasconi, <sup>12a</sup> como reacción lateral en la formación de complejos entre TNB y aminas que da lugar a oxihidroxilaminas muy inestables (figura 4-6a), o la reacción del mismo sustrato con compuestos organoestánnicos <sup>12b</sup> (figura 4-6b).

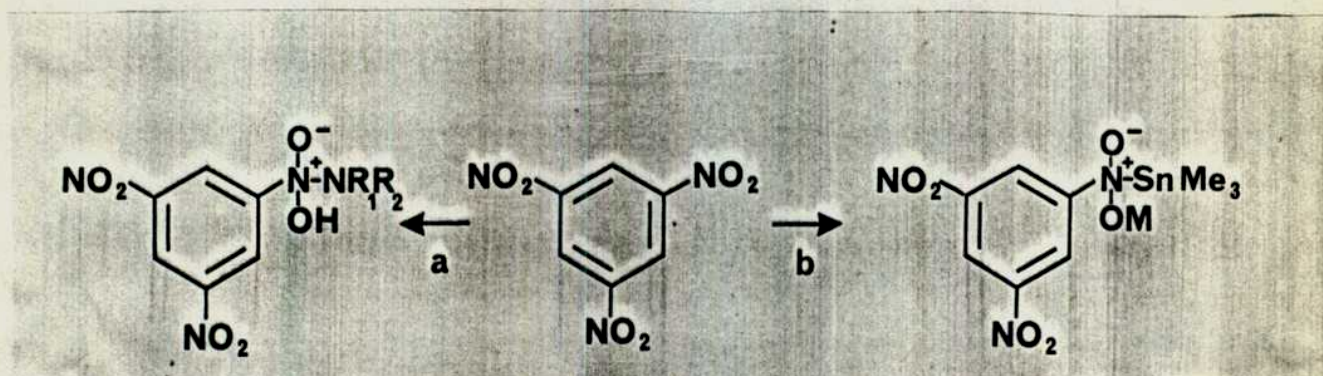


Figura 4-6

estabilidad sig. elevada,

Bunnell Revisando la

ningu se

9 unido en

del

caracteri

II de transie

en el que Bunnell

estas sechas, los

pro-

in de

es menos nuclea



fila que un anión, y que el nitrógeno tiene tres sustituyentes unidos frente a sólo uno del oxígeno de un alcóxido, no es difícil justificar la mayor dificultad para acercarse a una posición sustituida del anillo aromático. No es ilógico que este efecto disminuya la estabilidad del complejo "zwitteriónico" (1,1) pudiendo ser más favorable el (1,3) también termodinámicamente.

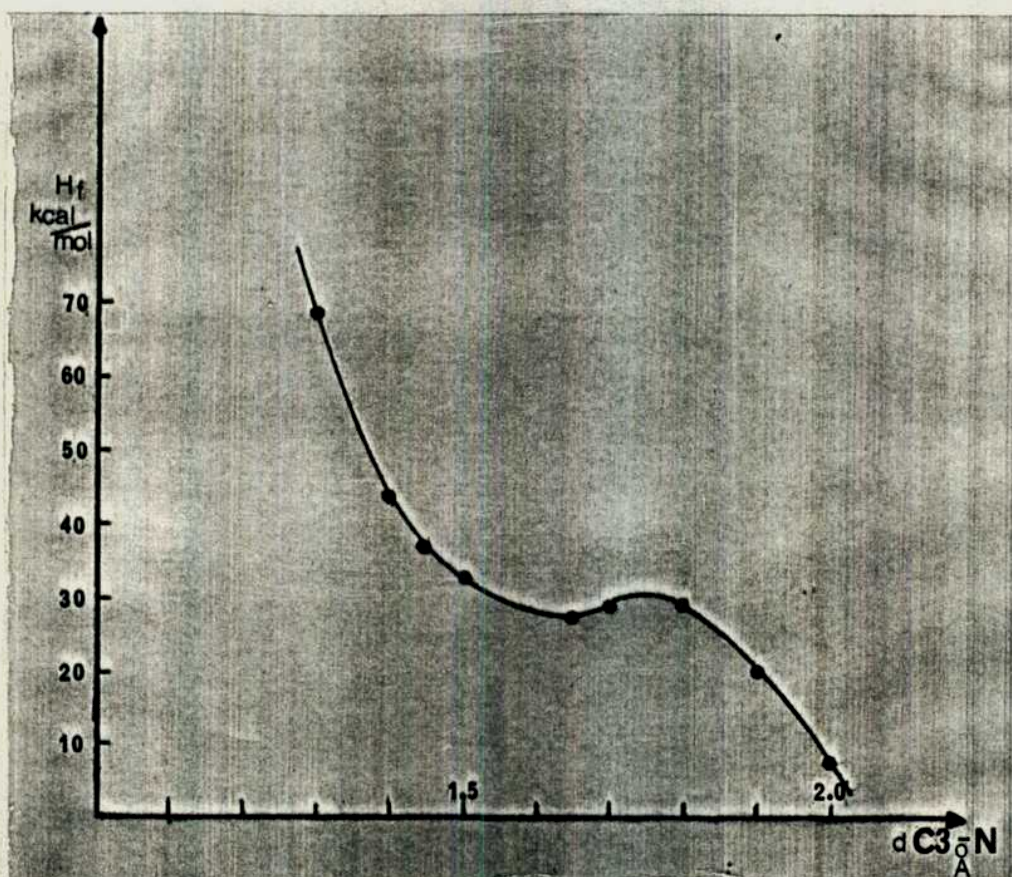


Figura 4-7 Calor de formación en función de la distancia C-N para el ataque de amoníaco a 2 en posición 3.

Este es el comportamiento que predice MNDO para la reacción de 2 con amoníaco. En la figura 4-7 puede apreciarse la variación en el calor de formación calculado cuando se acerca el nucleófilo al C3. El valle de la curva, cuyo mínimo se ubica a una longitud de enlace de 1.64 Å, corresponde a un complejo neutro, primero de este tipo que ha podido ser calculado por el presen-

o

complejos de

estimarse la

en

experimentalmente es

determi-

los

$\mu$

$\mu$

$\mu$

100 - 60

100 - 60

100 - 60

TESTE DE

DATA: 2008

14.0

0

14.0

14.0

14.0 14.0 14.0 14.0

14.0 14.0 14.0 14.0

14.0

14.0

Los resultados son

9



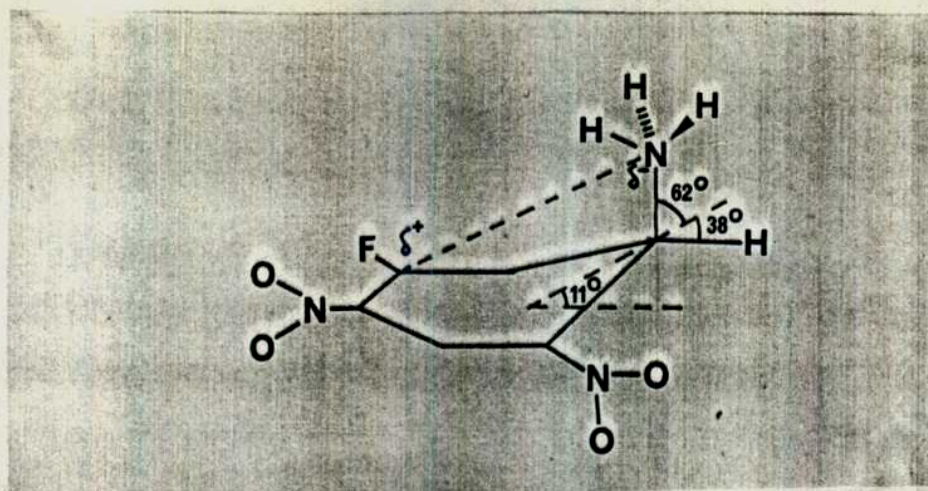


Figura 4-8

La carga positiva de los C1 se incrementa en más del 40 % con respecto a los sustratos correspondientes, aumentando apreciablemente su carácter electrofílico. Esto se debe a la polarización de las cargas en el anillo que acompaña la disminución de la conjugación provocada por la formación del complejo, y se observa también en aductos aniónicos (por ejemplo complejos Z1 en el capítulo 2).



### MECANISMO ALTERNATIVO

A partir de los resultados comentados anteriormente puede sugerirse una alternativa para el ya tradicional mecanismo de SNA en dos etapas en las reacciones con a  minas. La propuesta está esquematizada en la figura 4-9.

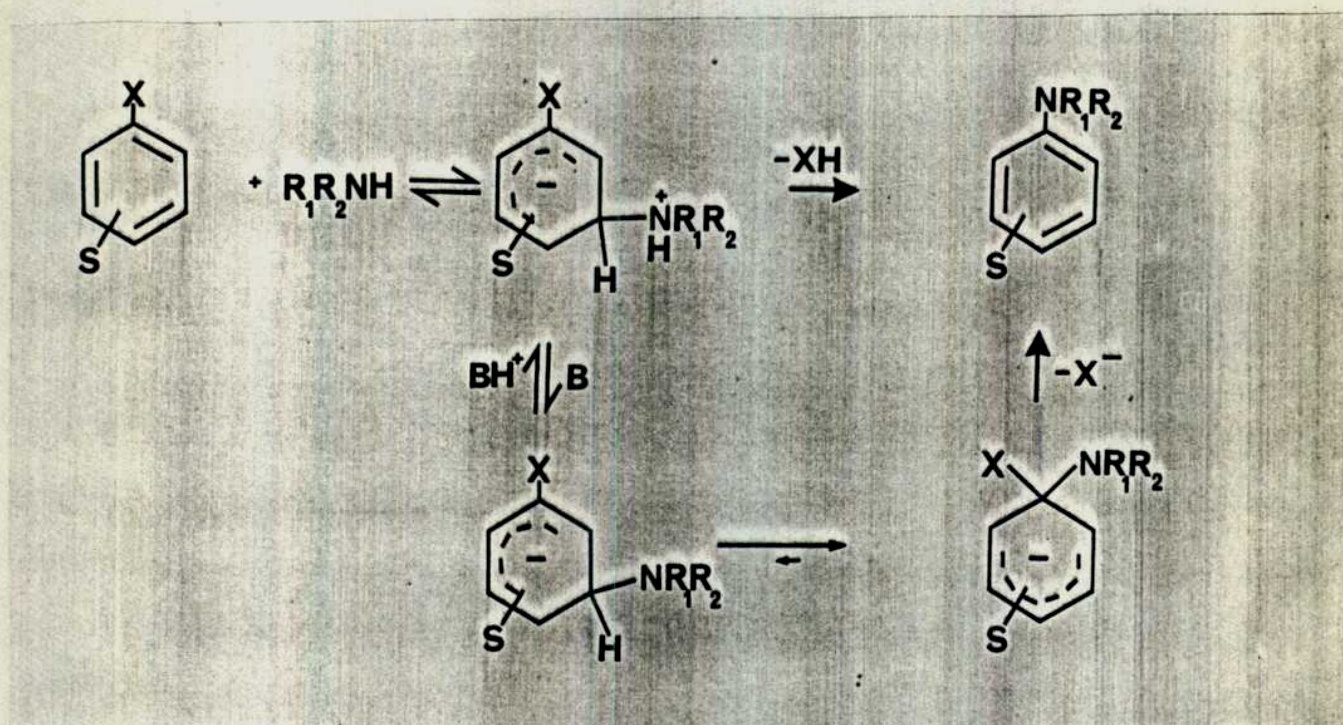
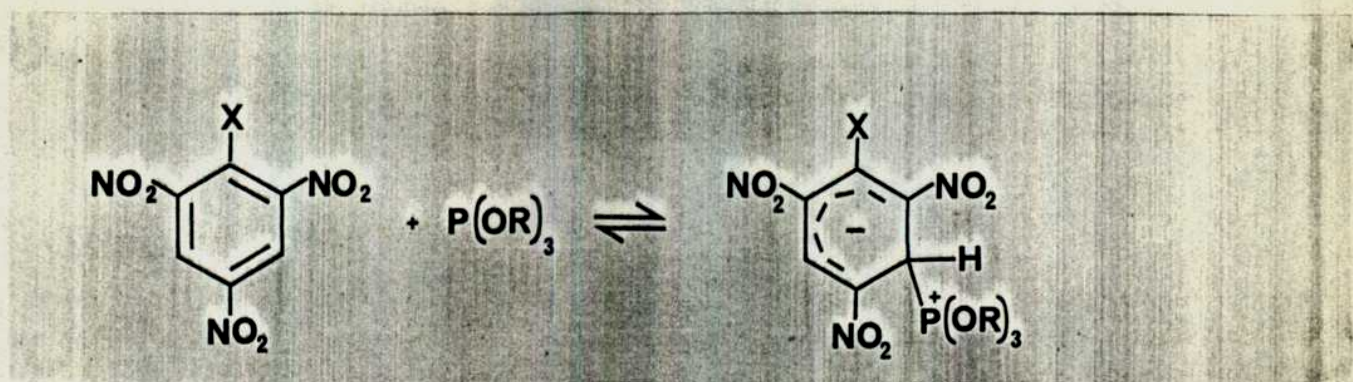


Figura 4-9

Las siguientes observaciones experimentales, extraídas de la literatura, pueden relacionarse con la propuesta de que el verdadero intermediario no sea en realidad el complejo (1,1):

Los únicos complejos "  -zwitterionicos" que han sido observados directamente son de tipo Servis (en el sentido de que el carbono atacado está sustituido por un hidrógeno) o bien ácidos nitrónicos. Entre los primeros se pueden citar los formados en





$\text{X} = \text{OMe} ; \text{Me} ; \text{PO(OR)}_2$

Figura 4-10

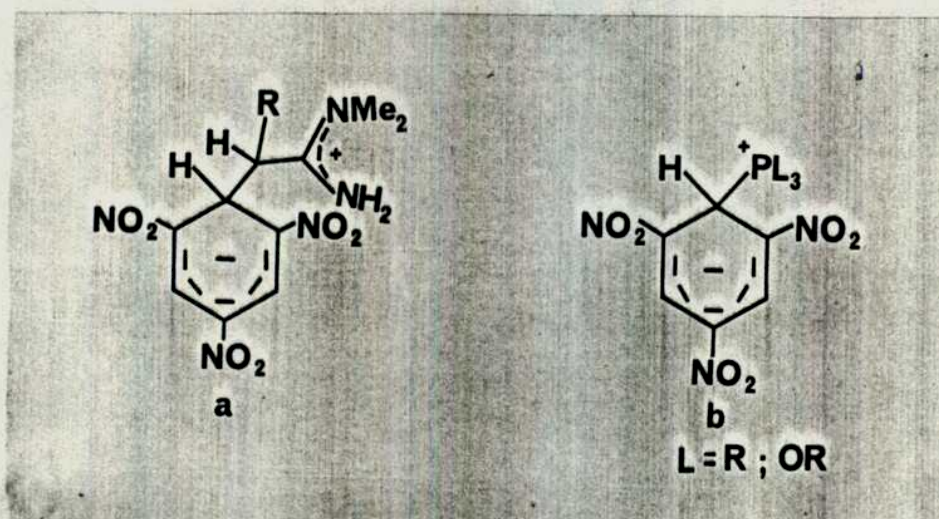


Figura 4-11

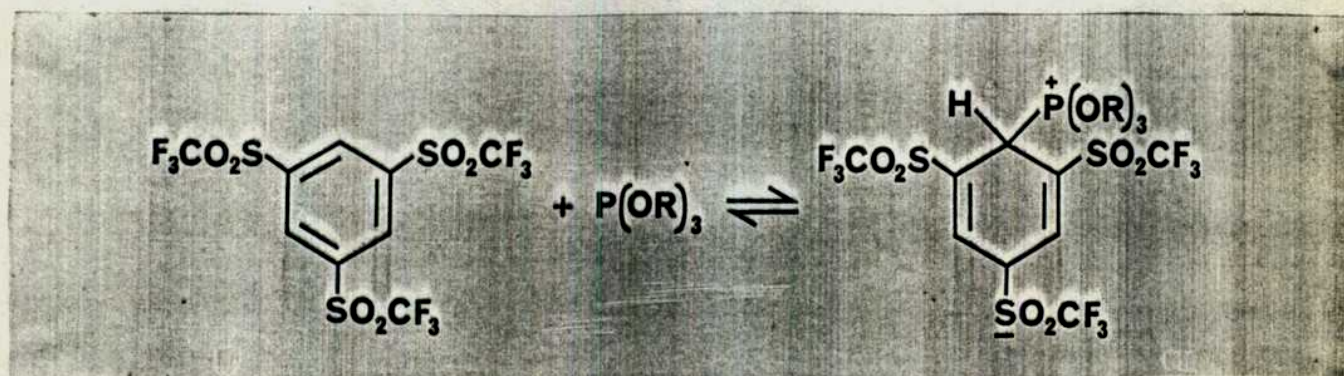


Figura 4-12

que se llama

que se llama

que

que se llama

que

que se llama

que se llama

que se llama

que se llama

que se llama



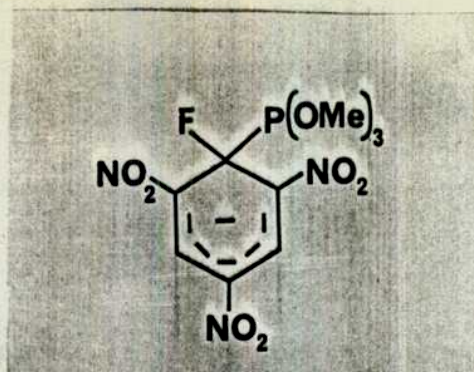


Figura 4-13

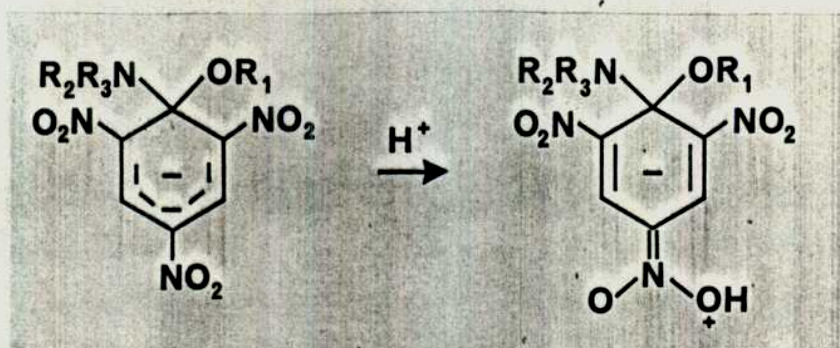
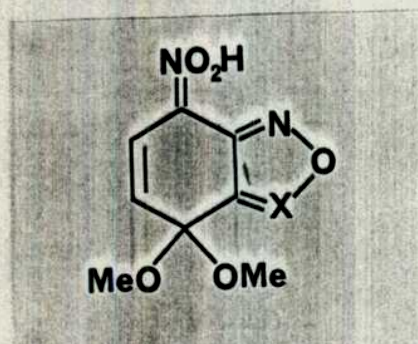
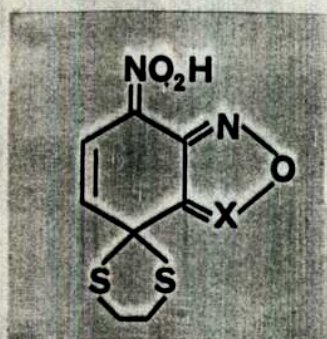


Figura 4-14



a)  $X = N \ O$  , b)  $X = N$

Figura 4-15



a)  $X = N \ O$  , b)  $X = N$

Figura 4-16

sería posible con un sustituyente no mucho mayor que un hidrógeno sobre el carbono atacado. Sin embargo, la muy baja estabilidad que presenta el aducto de la figura 4-13 hace que la identidad de la especie detectada no pueda asegurarse con absoluta certeza, basándose la elucidación de su estructura en los productos en que se descompone y no en evidencias espectroscópicas confiables como en los compuestos tipo Servis<sup>21</sup> mencionados

Son también numerosos los ejemplos de complejos aniónicos que se protonan en medios fuertemente ácidos, pero que dan lugar a ácidos nitrónicos y no al análogo del intermediario propuesto por Bunnett<sup>13</sup>. A bajas temperaturas los complejos de Meisenheimer formados por picramidas sustituidas y metóxido de potasio en metanol,<sup>22</sup> o entre éteres de picrilo y aminas impedidas<sup>23</sup> (figura 4-14) se protonan por acidificación dando lugar a ácidos nitrónicos que han podido aislarse como sólidos. El mismo comportamiento exhiben los aductos obtenidos a partir de 4-nitro-7-metoxibenzofurazano (figura 4-15a) y 4-nitro-7-metoxibenzofuroxano (figura 4-15b) y metóxido alcalino,<sup>24</sup> que han recibido particular interés por la relación que parecen tener con el efecto antileucémico que presentan estos sustratos.<sup>25</sup> Relacionados con estos núcleos aromáticos, también los spiro-complejos azufrados formados con etanoditiol (figura 4-16) producen ácidos nitrónicos.<sup>26</sup> El mismo comportamiento ha sido observado en complejos formados sobre carbonos no sustituidos, pero por ataque de nucleófilos que no son comparables a los comunes en SNA. Así reaccionan los productos de adición de hidru-



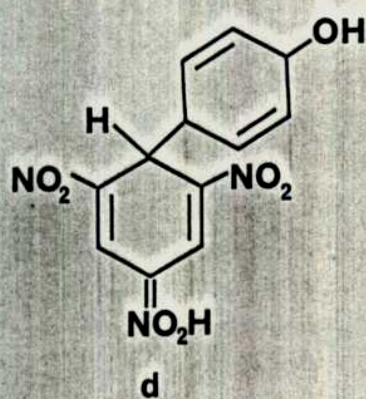
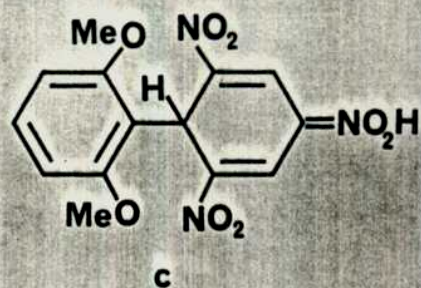
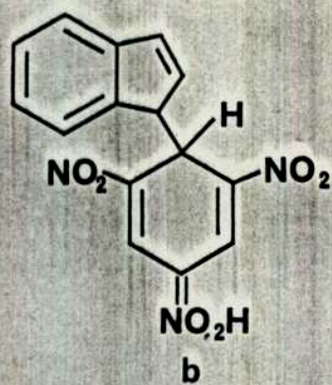
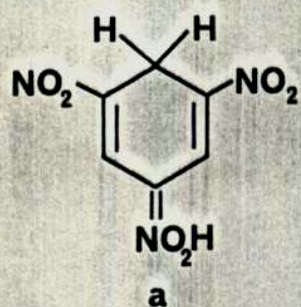


Figura 4-17

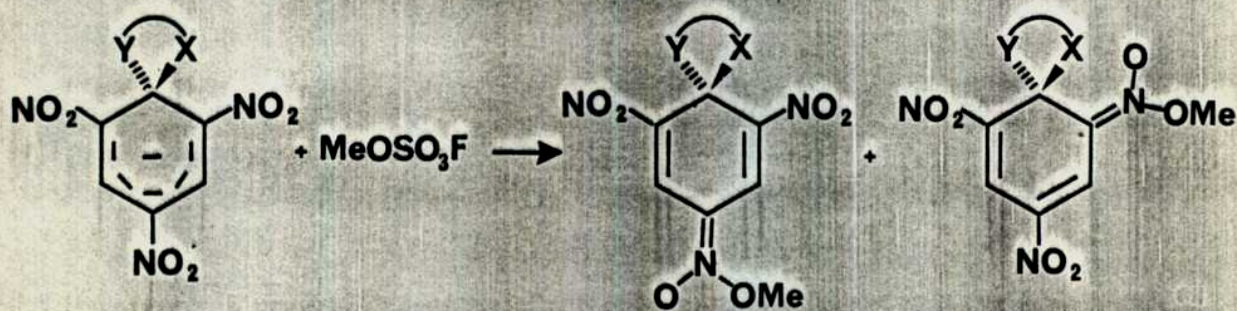


Figura 4-18

nicos que

mismo sustrato

existente virgula

forman de

n del

m. Otto virgula

las que se ha llegado

de SRA,

diagno

Marsenneimer y de

entre

posteriormente

xico y

196

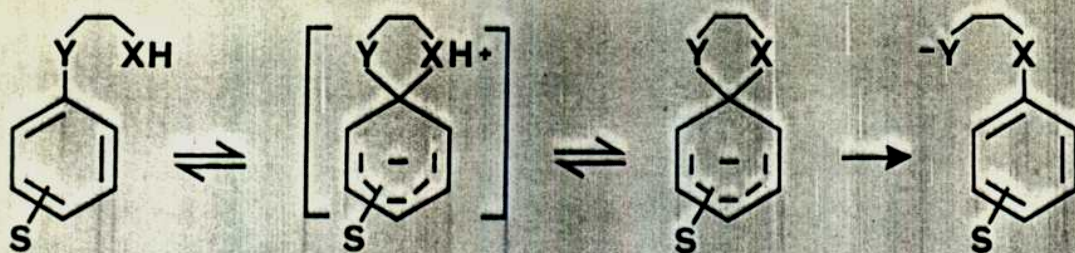
de finado.

composición determinadas por estos autores implicaría mayor nucleofugacidad por parte de este nucleófilo que el cloruro o el metoxilo. Posteriormente Crampton demostró por RMN que el complejo observado es en realidad el (1,3);<sup>35</sup> y que el de Meisenheimer no es detectable antes de la sustitución. La baja concentración en que generalmente se encuentran estos aductos ha provocado interpretaciones incorrectas aún con una técnica confiable como RMN protónico. Así Servis creyó detectar el complejo formado por trietilamina y TNA,<sup>36</sup> pero se trataba en realidad de perato de metil-trietilamonio.<sup>37</sup>

#### ANÁLISIS CRÍTICO DE LA PROPUESTA

Una posible objeción que puede realizarse a la propuesta del mecanismo de ataque en 3 es que, aun aceptando que sea correcto para una reacción gaseosa, semejante a la simulada por el cálculo "in vacuo", la presencia de solvente revierta la situación en favor del mecanismo tradicional. Este comportamiento no sería esperable, sin embargo, en base a lo determinado para complejos de Meisenheimer y de Servis estables.<sup>14b</sup> Las constantes de velocidad para las reacciones de formación y descomposición de los nombrados, en la serie de 4-X-2,6-dinitroanisoles, varían en forma lineal con la concentración de DMSO en mezclas con cantidades crecientes de este cosolvente, provocando que las constantes de equilibrio también dependan linealmente del porcentaje





a)  $X = NR$  ;  $Y = O$       b)  $X = Y = NR$

Figura 4-19

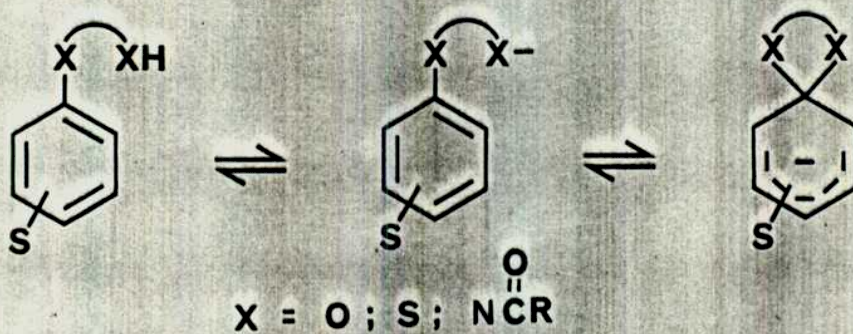


Figura 4-20

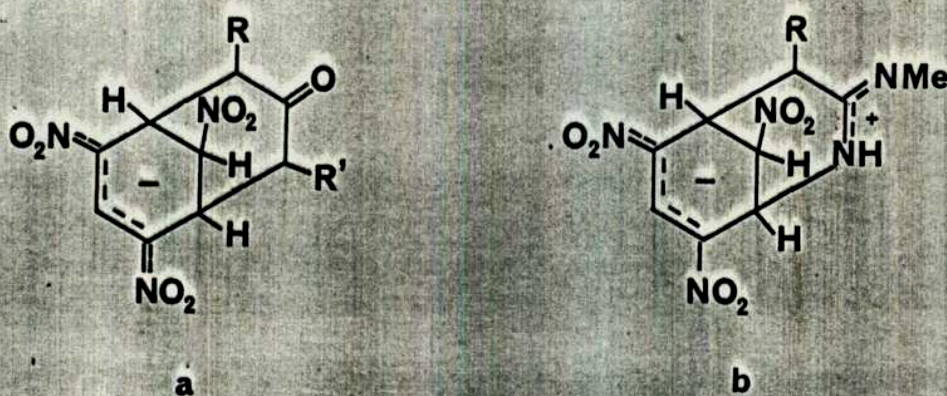


Figura 4-21

estabilidad

de spiro

contiene<sup>1-</sup> rigu-

contiene

42

44  
110

40

110 en

8

9

210



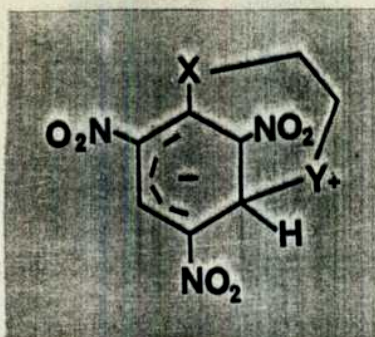


Figura 4-22

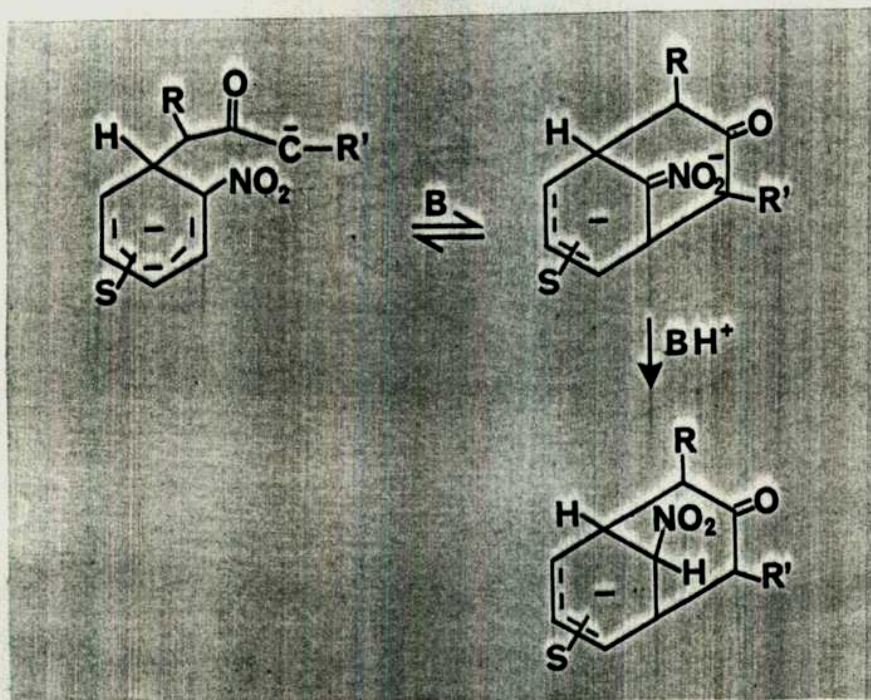


Figura 4-23

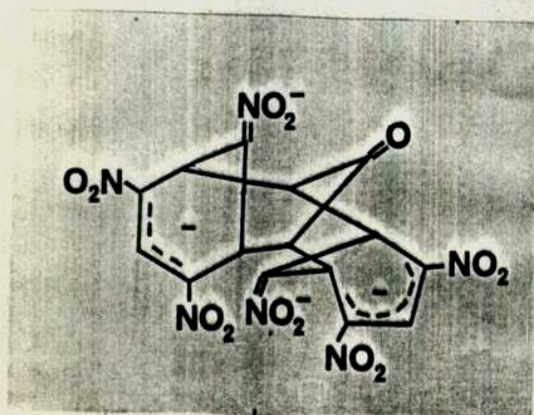


Figura 4-24

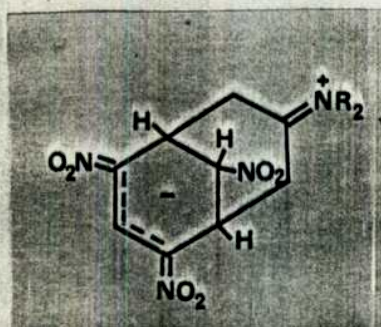


Figura 4-26

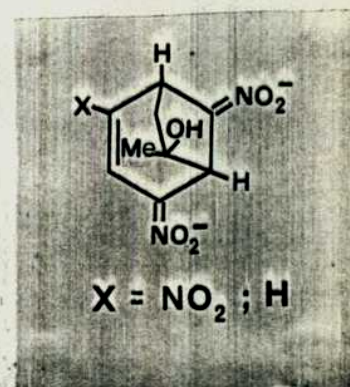


Figura 4-25



que

8

complejos

relaciona

.1000

el medio es una

figura que interviene

los diálogos de

las reacciones

en las

las observaciones

del tipo en



1000

1000

revela

estudia

compuestos de

impresionamiento seme-

on

dióte

entique mencionado

superficie

representación is

estaciones

que converjan.

despues

por la

mputos, una

la los

permitir el

para

intermedios

suponiendo impli

determinada

o

geometria

in

caracte-

incluir en

en

interpretar

las lech-

los resultados de

de describir el

filio

que la nueva unio

siugo sea

entre los

como por INDO para

o

de servis

o

o

o

o

los puntos de

que el intermedio

rio se parezca más a los reactivos en el caso más impedido, contrariamente a la suposición de Zollinger de que la estructura de "complejo de Meisenheimer" es común a las dos aminas.

El principio de Hammond, que se aplica a reacciones sencillas (de un paso), indica que a la reacción más rápida debe corresponder el estado de transición más temprano. El proceso sencillo al que debe aplicarse en este caso es el que puede definirse a través de una coordenada de reacción que parte de los reactivos culminando en el "producto" del paso elemental, es decir el intermediario. La figura 4-27 ilustra la aplicación del principio mencionado en esta reacción.

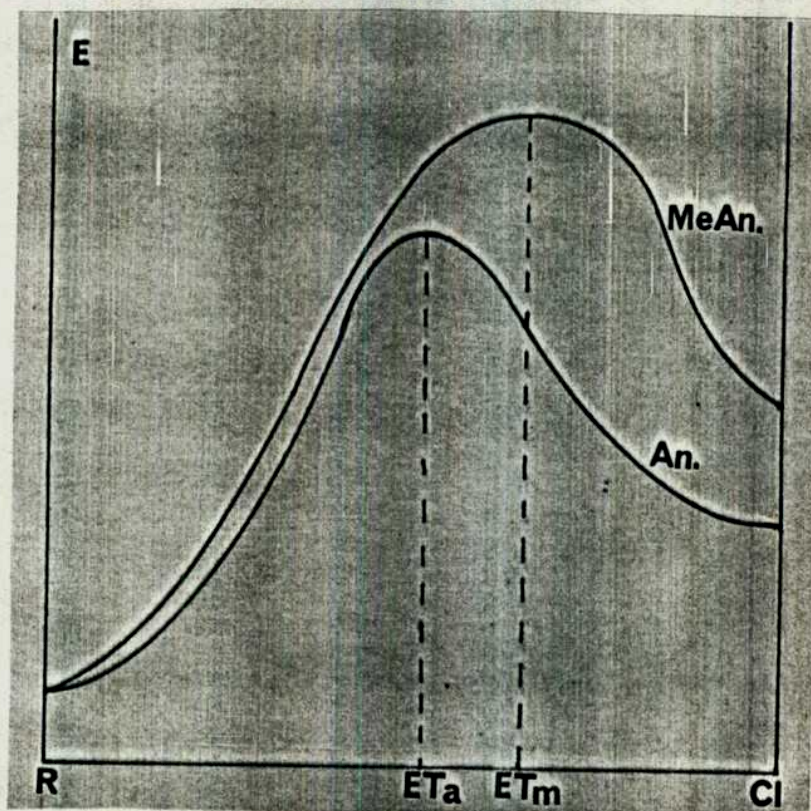


Figura 4-27

De acuerdo con lo expresado anteriormente, si se ubica este proceso en una coordenada de reacción que abarque la sustitución completa (ie, 100% en el producto de sustitución), los inter-



mediarios corresponderán a grados de avance diferentes, y al considerar este cambio de escala puede perfectamente ocurrir que el estado de transición que conduce a la formación del complejo más impedido se asemeje más a los reactivos que el correspondiente a la sustitución por parte de la anilina, a pesar de ser más tardío dentro del primer paso elemental de la reacción (figura 4-28).

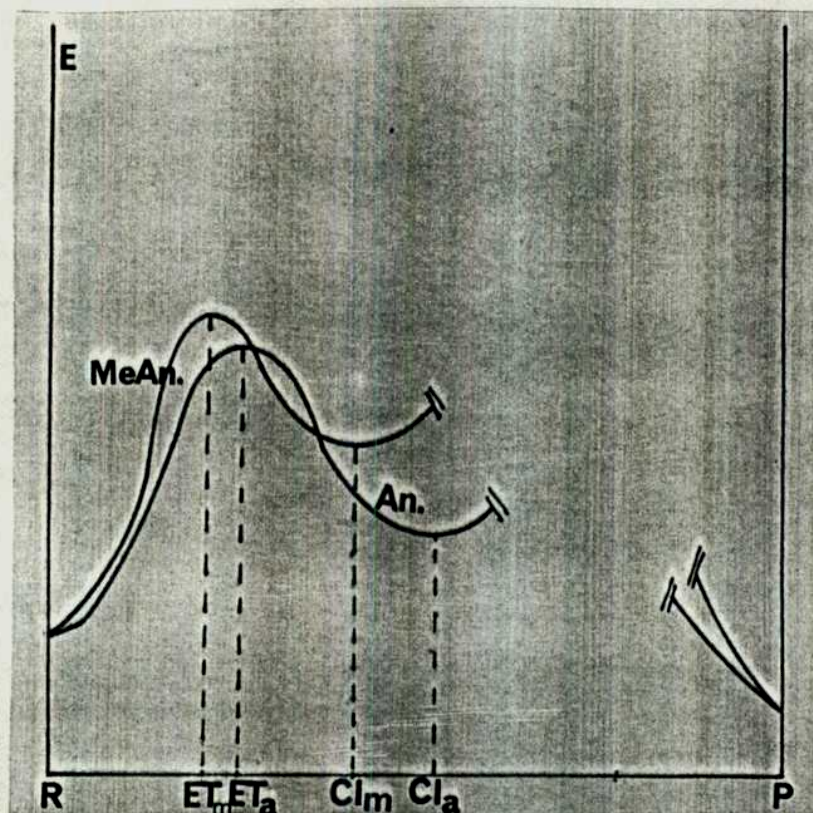


Figura 4-28

Como se ha presentado, el aporte de la aplicación de métodos semiempíricos, combinados con algoritmos de optimización geométrica, permite salvar perfectamente la aparente contradicción que en este ejemplo produce la mayor reactividad acompañada de mayor selectividad de la anilina frente a la N-metilanilina.



lato una adap-

27.3

momento posible

la reconocida

minar en el cap.

20.3.123

energía

se produjeron

hicieron

propuesto para el

indudable de considerar

se

conclusas

amor

amor

es experimentales Se

en

area de la

o

normalidad las observaciones

de

de compresión de los

durante la

deso como un ca-

encia generalmente inep-

alculo

de estimar que la causa

rela-

62

de SNA por aminos 63

en presenta al

de estabilizado

que se manifiestan en

es culpable que la sol-

afecte en.

, 11100

verifica

de

que

ms de 50

la qui-

refirre

necesaria con-

\_\_\_\_\_

MEMORANDUM FOR THE RECORD

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

MEMORANDUM FOR THE RECORD

\_\_\_\_\_

Reduct.

201 100 100

100 100 100

201 100

100 100 100

100 100

100

Chem. Rev

100

1944, 1945

1946, 1947

1948, 1949

1950, 1951

1952, 1953

1954, 1955

1956, 1957

1958, 1959

1960, 1961

с. 111

\_\_\_\_\_

11

Акимов, А.

1911, 33,

Chem. Soc.

1911,

В. В. В. В.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



... ..

11. **CONCLUSIONS**

1

1. **Introduction**

... 171

DOI: 10.1002/for

\_\_\_\_\_ /

1. *Journal of Management Studies*, 1996, 33, 1, 1-14.

5055 121



01086625

11-2-44      computador

2

pregunta

ma

utilizadas fueron

los con-

genero.

o

.

.

pregunta

pregunta

0000

0000

0000

0000

0000

0000

0000

0000

Page

o

o

Time de

de

—

o

e

o

o

presenta impurezas visibles por TLC ni por CGL. Sus características espectroscópicas son las siguientes:

RMP:  $\delta$ : 7.5 (1H, t partido, hidrógeno en posición para- al flúor); 8.3 (2H, dd, hidrógenos meta- al flúor)

EM: m/e: 186 ( $M^+$ , 95 %); 156 ( $M-NO$ , 2 %); 110 ( $M-NO_2-NO$ , 5 %); 94 ( $M-2NO_2-F$ , 100 %); 93 ( $M-2NO_2-F-H$ , 21 %).

#### 6-bromo-2-nitrofluorobenceno (3)

Se lo obtuvo a partir de 6 por dos caminos que difieren en el orden en que se llevan a cabo las transformaciones. La figura 5-1 muestra los productos intermedios obtenidos en cada caso.

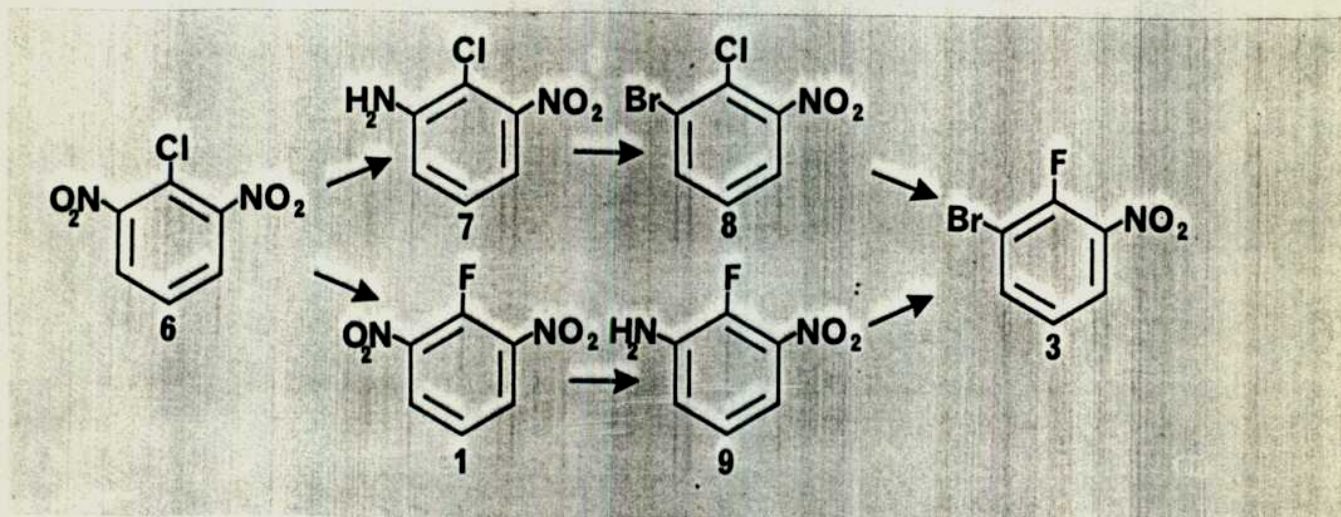


Figura 5-1



1000000

1000000

0

0

0

100

1

0

100

100

2 2

0

0

58

score No 12-

0

0

0

1

interiormente de metano.

sup

o

o

ORIGINAL

8

1000

1000

no se puede

o

o

y se re-  
-

que la temperatura

o

en de

ni

4-bromo-2-nitrofluorobenceno (4)

También se obtuvo por dos caminos que pueden esquematizarse:

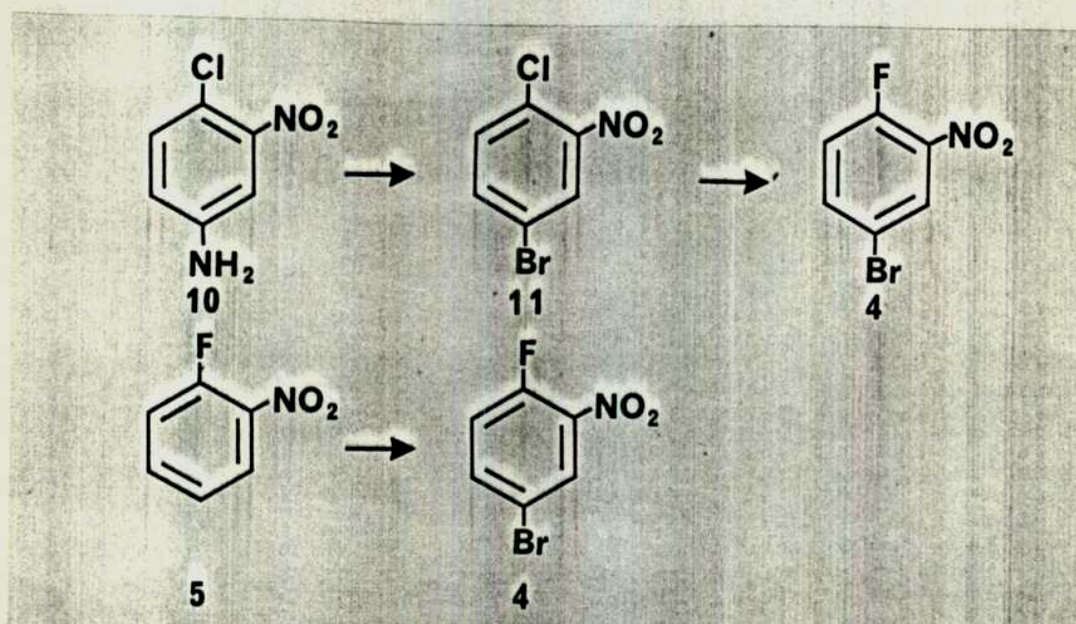


Figura 5-2

El primero, si bien es más largo presenta la ventaja de ser análogo a uno de los caminos usados para obtener el isómero 3.

Obtención de 4-bromo-2-nitroclorobenceno (11)

El primer paso se realizó en condiciones similares a la obtención de 8, partiendo de 4-cloro-3-nitroanilina (10) sintetizado previamente en nuestro laboratorio (p.f.: 102 -103 °C).<sup>9</sup> Se obtuvo 11 en forma de cristales amarillo claro, de p.f.: 68-69 °C (lit.<sup>9</sup> 71-72 °C) tras recrystalizar de etanol-agua 9:1. El compuesto no presenta impurezas visibles por CGL ni por TLC. El rendimiento de este paso fue 56 %.

escala,

aptes. ver. diénozo

en GNE à la

trouveau de potasio

La mezcla

et

se verront

utiles

10

de 1911

que se

en 1911

o

8

que se

de 1911



8

111011

111011

11

11

111011

8

Q. 17

RECEIVED

0

RECEIVED

0

0

RECEIVED

8

7

+

110032

110033

110034

0 -

0

110035

0

110036

- 2 -                      707

INFORME AL SEU SOLVENTE,

71 52

0. 1100

: 7

1 - 1 - 0105      Character:

5

GENO

5222 -

...

de l'Assemblée

2

seine

21.

ne se présente

n. se

et électo

réductible de 12

o

Retour

à l'abandon

ou sobre

1988

ou sur l'abandon

y 10 10 10

p 10 10 10

—

m 10 10 10

10 10 10

que tiene

in para- el

que

que

que

in score

que

que

λ

ε

ε

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΜΙ

ΑΠΟΡΙΣΤΑΝΤΙΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ ΜΙ



1993-1994 21 42



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

Δ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

1

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

0

18.

8



60

٥٠

2011 年 4 月 15 日 星期五

1. 2. 3. 4. 5.

TEMPERATURE

2010-11-15

 $\mu$

100

1000000

8

1000000

8

1000000

1000000

computa

language

applies

computational sciences,

during this

the

books

electronic

is

register

ANSWER DE 12

CREMATION

med. chem.

ANALYSIS OF THE

ANALYSIS OF THE

ANALYSIS OF THE

22, 2000





924

del esquema de

1.4.4.4.4.4.4

es: 1.4.4.4.4.4.4

10

1. 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

21

22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

SENDA 1016

MAKING 1016

1016

estudio

procedio

11

12

13

14

15

delvada entre

-

interior: este

organi

separat

para

discusiones

momento no es posible

la reconciliación

5

SP

141

142 143 144 145

146 147 148

149 150 151

152 153 154 155

156 157 158

159

160 161 162

163 164

165 166 167 168

σ

la EIA de

---

los

existencia se conoce

la forma-

101-

presente, pues consi-

1000

reconoce que la causa

rele-

minas El tipo

11.10.12

11.10.12

es esperable que

efecte en tanta

trido

verifica

11.10.12 de los

se que

11.10.12

trido

interesante y puede

11.10.12 entre

antiguos 11.10.12

*McMullen*

*True to True*



